N° d'Ordre

THÈSE

présentée à la

FACULTÉ DES SCIENCES

de

L'UNIVERSITÉ DE PARIS VII

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

CLAUDE LARUELLE

Ingénieur E.S.C.O.M.

Maître es-sciences (Chimie)
Maître es-sciences (Biochimie)

— ETUDE STEREODYNAMIQUE PAR RMN D'ANALOGUES STRUCTURAUX DU DICOUMAROL A ACTIVITE ANTICOAGULANTE POTENTIELLE

— ESSAIS DE CORRELATIONS ENTRE LA STRUCTURE ET L'ACTIVITE BIOLOGIQUE

Soutenue le 27 juin 1973 devant la Commission d'Examen

J.E. DUBOIS ..... Président

J.J. BASSELIER
C.G. WERMUTH .... Examinateurs
J.J. GODFROID

N° d'Ordre

THÈSE

présentée à la

FACULTÉ DES SCIENCES

de

L'UNIVERSITÉ DE PARIS VII

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

CLAUDE LARUELLE

Ingénieur E.S.C.O.M.

Maître es-sciences (Chimie)
Maître es-sciences (Biochimie)

— ETUDE STEREODYNAMIQUE PAR RMN D'ANALOGUES STRUCTURAUX DU DICOUMAROL A ACTIVITE ANTICOAGULANTE POTENTIELLE

— ESSAIS DE CORRELATIONS ENTRE LA STRUCTURE ET L'ACTIVITE BIOLOGIQUE

Soutenue le 27 juin 1973 devant la Commission d'Examen

J.E. DUBOIS ..... Président

J.J. BASSELIER
C.G. WERMUTH } .... Examinateurs
J.J. GODFROID

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Cette thèse a été effectuée au laboratoire de chimie organique structurale de la FACULTE des SCIENCES de PARIS dans le service du Professeur J. WIEMANN que je remercie vivement pour la confiance qu'il m'a accordée dans le développement inhabituel du sujet de recherche et pour la liberté dont il m'a permis d'user pour mener à bien cette entreprise dans le cadre de mon activité d'INGENIEUR au C.N.R.S.

Je remercie Messieurs les professeurs J.E. DUBOIS, J.J. BASSELIER et C.G. WERMUTH qui ont accepté de juger ce travail.

Je remercie plus précisément Monsieur J.J. GODFROID pour l'intérêt qu'il a manifesté à l'égard de ce travail et le soutien qu'il m'a prodigué tout au long de cette entreprise.

En outre, je remercie vivement pour diverses collaborations, les collaborations expérimentales, le don de molécules, les discussions et les conseils ou l'aide à la préparation de ce manuscrit, les personnes suivantes :

Pr. B. ALEKSIEV
Dr. D. ANKER
P. BESSIN
S. CLIQUE
Mme S. COMBRISSON
Dr. R. CONTI
Pr. L. CRONNENBERGER
Dr. M.L. FILLEUX-BLANCHARD
Pr. D. GAGNAIRE
Dr. J. GAULTIER
Dr. D.W. HUTCHINSON
Dr. R. LABBE
Mme L. LACOMBE
Pr. P. LASZLO
Dr. P. LEPOUTERE
Pr. M.L. MARTIN
Dr. P. MIGNON
Pr. D. MOLHO
Dr. P. NAU
Pr. G. OURISSON
Pr. W. RIED
Dr. U. SHEIDEGGER
Dr. J. SULKO
Dr. J.A. TOMLINSON
Dr. E. VAUTHIER
Pr. H. WITTMAN
Dr. Z.W. WOLKOWSKI

Qu'il me soit également permis de remercier les laboratoires pharmaceutiques suivants pour le don de molécules :

LABORATOIRES ABBOTT

LABORATOIRES AUCLAIR

LABORATOIRES BIOSEDRA

LABORATOIRES DELALANDE

LABORATOIRES DEROL

SOCIETE CHIMIQUE EXPANDIA

LABORATOIRES GEIGY

LABORATOIRES LAROCHE NAVARRON

LABORATOIRES OBERVAL

LABORATOIRES PAUL METADIER

SOCIETE CHIMIQUE POINTET-GIRARD

LABORATOIRES TORAUDE

LABORATOIRES UNILABO

LABORATOIRES VALPAN

A Christine,

Stéphane, Dominique et Cécile.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542715_0020

S O M M A I R E

Pages

INTRODUCTION : POSITION du PROBLEME et OBJECTIFS 2

1ère PARTIE : ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE par R.M.N. des DICOUMAROLS 5

CHAPITRE I — R.M.N. DYNAMIQUE : résultats expérimentaux obtenus à partir des DICOUMAROLS et discussions 6

CHAPITRE II — EFFET OVERHAUSER NUCLEAIRE : différenciation des propriétés des hydroxyles 73

CHAPITRE III — PROPRIETES CHIRALES des DICOUMAROLS 94

CHAPITRE IV — Généralisation aux bis β-dicétones analogues structuraux des DICOUMAROLS 111

CHAPITRE V — PARTIE EXPERIMENTALE : synthèse et analyse des produits étudiés 131

ANNEXE I — R.M.N. DYNAMIQUE : calcul des paramètres d'activation 163

2ème PARTIE : RELATIONS entre la STRUCTURE et l'ACTIVITE BIOLOGIQUE des DICOUMAROLS 188

CHAPITRE I — Détermination du pharmacophore antivitamine K ... 189

CHAPITRE II — Corrélations quantitatives entre l'activité biologique et certains paramètres physico-chimiques 202

ANNEXE I — Détermination de l'activité découplante de la phosphorylation oxydative 225

BIBLIOGRAPHIE GENERALE 227

CONCLUSION GENERALE 242

I N T R O D U C T I O N

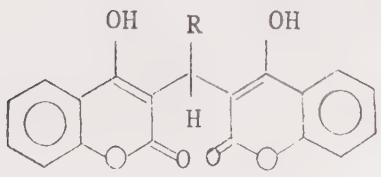
De nombreuses molécules médicamenteuses d'utilisation courante en thérapeutique n'ont pas fait l'objet d'étude structurale et conformationnelle attentive.

La connaissance de la structure, de la conformation d'une molécule et des possibilités de liaisons intermoléculaires est cependant de première importance pour la compréhension du phénomène d'intéraction drogue-récepteur biologique.

Qu'une molécule médicamenteuse est avant tout un arrangement d'atomes dans une conformation spatiale spécifique douée d'une certaine répartition électronique et munie d'un vecteur lipophile ou hydrophile dont la fonction est de faciliter le franchissement des barrières membranaires et le cheminement de l'édifice moléculaire dans le milieu biologique vers le site actif, devrait être un lieu commun ! Il n'en est pas toujours ainsi.

De nombreuses molécules médicamenteuses bien connues sont cependant tout à fait inconnues de ce point de vue. La matière en ce domaine est donc forte abondante pour un physico-chimiste.

Pour notre part, nous nous sommes attachés à l'étude conformationnelle et dynamique de certains termes de la série des antivitamines K (anticoagulants) dont le premier terme est le DICOUMAROL (R = H), et d'analogues structuraux non exclusivement coumariniques en vue de préciser certaines caractéristiques de ces molécules nécessaires à la compréhension du processus d'intéraction drogue-récepteur biologique et d'établir une corrélation entre l'activité biologique de ces molécules et des paramètres physico-chimiques déduits de l'étude structurale.



DICOUMAROLS

La première partie de ce travail consistera en une étude approfondie par R.M.N. dynamique des DICOUMAROLS et d'analogues structuraux des DICOUMAROLS, au cours de laquelle nous tenterons essentiellement de mettre en évidence le processus dynamique responsable de l'échange intramoléculaire des protons des groupes hydroxyliques et le phénomène d'échange intermoléculaire concurrent de ces mêmes groupes dans le cas des DICOUMAROLS substitués sur le pont méthylène.

Les modifications spectrales observées en fonction de la température nous permettant d'accéder aux paramètres d'activation du processus dynamique qui est à l'origine des ces modifications, nous déterminerons ceux-ci à partir des équations de BLOCH modifiées, combinées aux équations d'EYRING et d'ARRHENIUS (CHAPITRE I). Il nous a donc semblé indispensable d'exposer le principe de calcul de la forme de raie en R.M.N. dynamique et la démarche expérimentale permettant l'accès aux constantes de vitesse et aux paramètres d'activation (ANNEXE I).

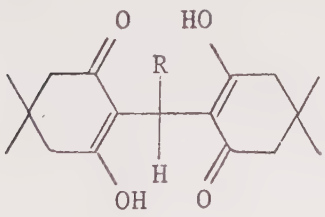
Une étude de l'effet OVERHAUSER nucléaire appliqué aux protons hydroxyliques nous permettra de mettre en évidence l'existence d'un échange conformationnel, de propriétés spécifiques d'échange chimique des deux protons hydroxyliques et d'accéder à certains paramètres structuraux (distances) en solution (CHAPITRE II).

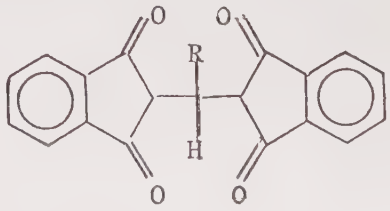
Nous montrerons que la barrière de potentiel ainsi déterminée est en réalité une barrière de racémisation et que les molécules de DICOUMAROLS sont chirales (CHAPITRE III).

A chaque fois que cela nous était possible, nous avons essayé d'étendre cette étude à des molécules susceptibles de présenter les mêmes phénomènes conformationnels. Nous avons été conduits à étudier les molécules suivantes :

- bis β dicétones symétriques

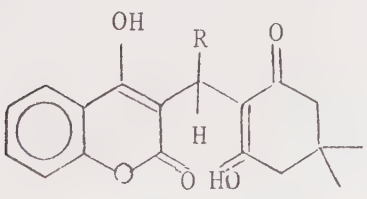
  (diméthones, bis-indanediones-1,3, etc ...)

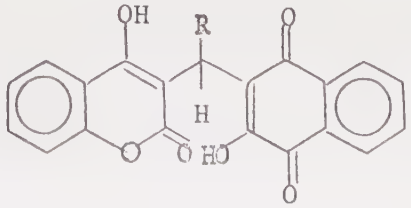




- bis β dicétones dissymétriques

  (hydroxy-4 coumarine-dimédone, hydroxy-4 coumarine-hydroxy-2 naphtoquinone-1,4, etc ...)





et certaines molécules, analogues structuraux, susceptibles de présenter des propriétés d'antivitamine K (CHAPITRE IV).

Enfin, nous avons étayé notre étude par R.M.N. en utilisant à l'appui les informations obtenues par spectroscopie I.R., U.V. et de masse (CHAPITRE V).

Il est indispensable de distinguer les notions de structure (stéréospécifité de la conformation requise) en relations directes avec la stéréochimie du "récepteur", des notions de solubilité qui permettent d'atteindre ce récepteur au travers des compartiments biologiques. La seconde partie sera donc consacrée dans un premier temps à un bref rappel des connaissances de relations structure activité établies dans cette série et à la description du pharmacophore tel qu'il ressort des paramètres physico-chimiques présentés, obtenus au cours de notre analyse stéréodynamique par R.M.N. (CHAPITRE I).

La conformation du squelette étant acquise, nous préciserons la nature de la chaîne liée au pont au moyen d'une étude de corrélation entre la structure et l'activité biologique selon le modèle de HANSCH. Pour cela, il nous sera indispensable d'obtenir une réponse biologique quantifiable, nous verrons que le temps de Quick obtenu in vivo (temps de coagulation) n'est pas une réponse biologique se prêtant aisément aux corrélations. Nous utiliserons donc une réponse biologique obtenue in vitro : le pouvoir découplant de la phosphorylation oxydative. Ainsi nous parviendrons à établir des équations de corrélation présentant une bonne signification statistique et par conséquent à préciser la qualité des paramètres physico-chimiques gouvernant l'activité biologique.

1ère P A R T I E

C H A P I T R E I

R.M.N. DYNAMIQUE

RESULTATS EXPERIMENTAUX OBTENUS A PARTIR des DICOUMAROLS et DISCUSSIONS

INTRODUCTION :

1.. ETAT des CONNAISSANCES sur la STRUCTURE des BIS(HYDROXY-4 COUMARINES)(Rappels)

2. R.M.N. DYNAMIQUE : GENERALITES

I - DESCRIPTION des PHENOMENES OBSERVES et RESULTATS NUMERIQUES

1.1 Etudes des déplacements chimiques des protons des hydroxyles en fonction de la température

1.1.1 Mise en évidence d'un phénomène d'échange

1.1.2 Influences de la nature du substituant R et du solvant

1.1.3 Ecarts à l'idéalité du phénomène d'échange

1.2 Détermination des paramètres thermodynamiques correspondant à l'échange en question

1.2.1 Résultats

Solvant : chloroforme

Solvant : chlorobenzène

1.2.2 Limitations expérimentales

1.2.3 Discussion sommaire : expression des résultats

II - DIFFERENCIATION des PROPRIETES d'ECHANGE CHIMIQUE des PROTONS des 2 HYDROXYLES

2.1 Description du phénomène observé

2.2 Hypothèses sur l'origine du phénomène

2.3 Origine du phénomène observé : démonstration

2.4 Propriétés d'échange et pk_a

2.5 Signification de ce phénomène

III - MISE en EVIDENCE de l'EXISTENCE de LIAISONS HYDROGENE

3.1 Mise en évidence de liaisons hydrogène

3.2 Appréciation des différences d'intensité des liaisons hydrogène en fonction de R

IV - LE PHENOMENE d'ECHANGE OBSERVE EST UNE DOUBLE ROTATION RESTREINTE

V - FACTEURS INFLUENÇANT la HAUTEUR de la BARRIERE de ROTATION

5.1 Nature de l'état de transition : origine de la barrière de potentiel

5.2 Facteurs stériques

5.3 Facteurs électroniques, influence des hétéroatomes

5.4 Facteurs d'environnement, influence du solvant

VI - CONCLUSIONS

ADDENDUM : Détermination rapide des paramètres thermodynamiques (méthode de F.H. MARQUARDT).

- - - -

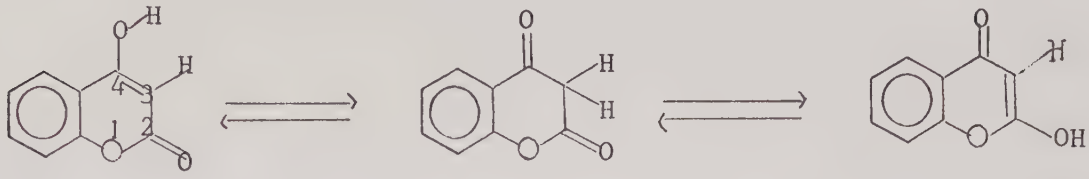
C H A P I T R E I

INTRODUCTION

1. ETAT des CONNAISSANCES sur la STRUCTURE des BIS(HYDROXY-4 COUMARINES)(Rappels)

Hydroxy-4 coumarine

L'hydroxy-4 coumarine peut être représentée par l'une des 3 formes tautomères suivantes :



1 Hydroxy-4 coumarine 2 β-dicétone 3 Hydroxy-2 chromone

ARNDT et Coll. (1) ont conclu sur la base d'études de méthylation que l'hydroxy-4 coumarine était essentiellement sous la forme 1. En effet, une méthylation rapide avec le diazométhane donne de manière prépondérante la méthoxy-4 coumarine, alors qu'une addition lente conduit à un mélange dans lequel la méthoxy-2 chromone est prépondérante. La formation de chromone durant la méthylation lente peut être expliquée par le fait que l'hydroxy-2 chromone correspond à la forme tautomère la plus acide. Donc la méthylation est facilitée. Et bien que la concentration de forme chromone soit faible, l'équilibre est ainsi rétabli à chaque instant.

La forme β dicétone a été éliminée par LINK (2) qui a montré par bromo-titration qu'une solution alcoolique d'hydroxy-4 coumarine est énolisée à 100 %.

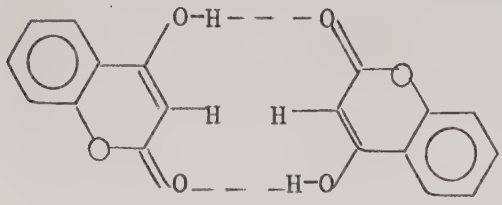
Une étude en spectroscopie infra-rouge de V.C. FARMER (3) a confirmé ces résultats.

L'on est donc en présence d'une β-dicétone trans-énolisée pour laquelle l'établissement d'une liaison hydrogène intramoléculaire est stériquement impossible :

- cis énolisation et chélation (cas de l'acétyl acétone)

- trans énolisation sans chélation (cas de la cyclohexanedione-1,3)

Par contre, des liaisons hydrogène intermoléculaires peuvent aisément s'établir :



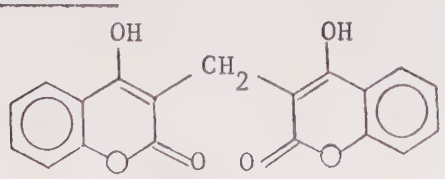
Dans des solvants polaires, donneurs ou accepteurs de liaisons hydrogène, la forme énol est stabilisée par liaison solvant-soluté, tandis que dans des solvants non polaires, la formation d'un dimère du type ci-dessus peut être envisagée.

Bis(hydroxy-4 coumarines)(Dicoumarols)

La structure du Dicoumarol a fait l'objet de nombreuses controverses depuis la découverte de son action antivitamine K par LINK et ses collaborateurs en Avril 1940.

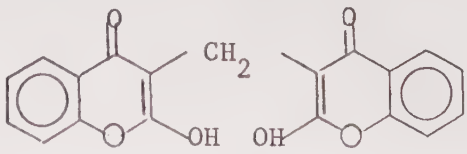
Logiquement, LINK l'écrivit sous la forme bis (hydroxy-4 coumarine) (4).

Dicoumarol



Méthylène-3,3' bis (hydroxy-4 coumarine)

;

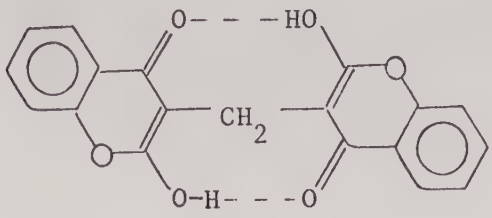


Méthylène-3,3' bis (hydroxy-2 chromone)

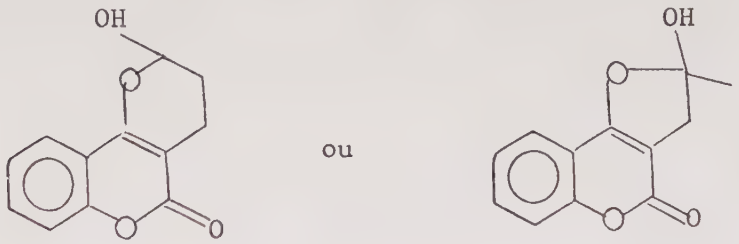
KNOBLOCH (5) et PROCHAZKA (6) étudièrent les différentes possibilités de formes tautomères par spectroscopie I.R. et U.V. et convinrent que les Dicoumarols étaient essentiellement sous forme bis-chromone, sur la base des résultats suivants, obtenus en I.R. :

$\nu_{CO}^{cm^{-1}}$	= 1660	pour le Dicoumarol	Conclusion
$\nu_{CO}^{cm^{-1}}$	= 1653	pour la forme hydroxy-2 chromone	Le Dicoumarol est sous forme bis (hydroxy-2 chromone)
$\nu_{CO}^{cm^{-1}}$	= 1700-1720	pour la forme hydroxy-4	

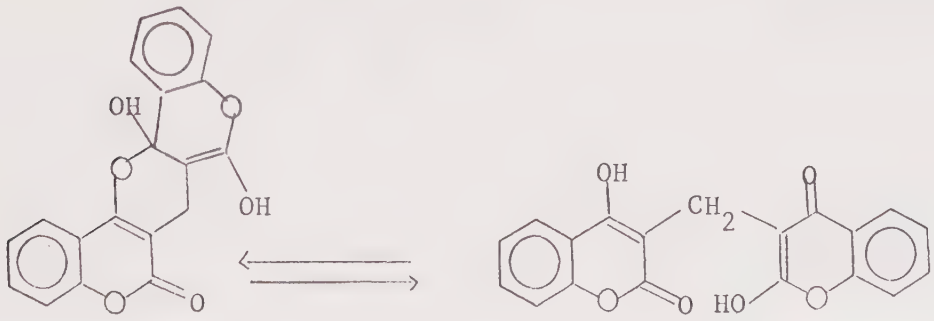
Ces auteurs suggérèrent également l'existence de liaisons hydrogène intra-moléculaires sans en apporter la confirmation :



CHMIELEWSKA (7) nuança les conclusions précédentes et avança que le Dicoumarol existait sous forme mixte hydroxy-4 coumarine, hydroxy-2 chromone. Il s'appuyait sur le raisonnement analogique suivant : l'activité anticoagulante doit être liée à un antagonisme vis-à-vis de la vitamine K et la forme active d'un antiçoagulant coumarinique serait un cétal cyclique (*) :



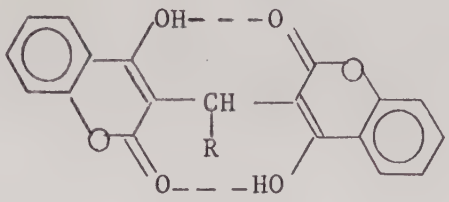
Ces intermédiaires ne pouvant se former qu'à partir d'hydroxy-4 coumarine possédant une chaîne latérale en 3 avec un carbonyle en 2' ou 3', une structure mixte était requise pour le Dicoumarol :



Des études de méthylation au niveau des oxygènes des groupements hydroxyles n'ont pas fourni de résultats convaincants.

) Il ne s'agit pas en réalité d'un fait établi : il y a bien des contradictions sur ce point.

Récemment HUTCHINSON et TOMLINSON (*) (8) ont entrepris une nouvelle étude de structure de ces produits au moyen de la R.M.N. Ils ont également refuté les arguments cités précédemment et conclu que les Dicoumarols étaient essentiellement sous forme bis(hydroxy-4 coumarine):



(*) BRAVIC, GAULTIER et HAUW (9) avaient indépendamment établi ce résultat par une étude cristallographique effectuée sur le Dicoumarol lui-même.

Ces nouvelles informations n'ayant pas permis de progresser dans la connaissance du mécanisme d'action biologique, nous avons pensé que l'étude de la structure des Dicoumarols devait être reprise sous l'angle de la dynamique conformationnelle au moyen de la R.M.N.

(*) Résultats publiés parus au cours de notre travail (1968-1969).

CHAPITRE I

INTRODUCTION

2. R.M.N. DYNAMIQUE : GENERALITES

Les molécules organiques existent fréquemment sous plusieurs états en équilibre. Il peut s'agir de conformations, de formes ioniques, d'états d'ionisation ou de protonation, d'états de complexation différents etc ...

En spectroscopie U.V. ou I.R. de telles molécules, l'on peut s'attendre à observer des signaux d'absorption correspondant à chacun des états possibles. Si τ est le temps de vie de chaque forme, l'élargissement du signal $\delta\nu$ est donné d'après le principe d'incertitude d'HEISENBERG par l'équation :

$$\delta\nu = \frac{1}{2\pi\tau}.$$

Aux fréquences élevées correspondant à la spectroscopie optique, (10^{-13} à 10^{-15} sec^{-1}), cet élargissement n'est pas détectable, compte-tenu du pouvoir de résolution des spectromètres classiques, à moins que τ ne soit très faible, 10^{-12} à 10^{-13} sec au moins.

Par contre, en R.M.N., un élargissement est détectable pour des valeurs de τ de 10^{-1} à 10^{-5} sec. Ces temps de vie correspondent à une gamme de phénomènes dynamiques de première importance en chimie organique. Ainsi, la spectroscopie de R.M.N. permet d'étudier les mouvements intramoléculaires dont les énergies d'activation sont comprises entre 5 et 25 Kcal/Mole (12,13), (tableau 1, tableau 2).

De tels processus sont trop rapides pour que les isomères correspondants puissent être séparés à température ordinaire (tableau 1). Par contre, ils sont trop lents pour être observables par spectroscopies I.R. ou RAMAN (14), (tableau 2).

Dans de nombreux cas, la R.M.N. est donc la seule technique permettant de révéler des processus dynamiques intramoléculaires fondamentaux relativement lents (10^{-1} à 10^{-5} sec^{-1}). Et la simple observation de modifications caractéristiques sur un spectre de R.M.N. par variation d'un paramètre(*), suffit à révéler l'existence d'un processus dynamique ayant une énergie d'activation comprise entre 5 et 25 Kcal/mole.

(*) Par exemple, la température ou le solvant

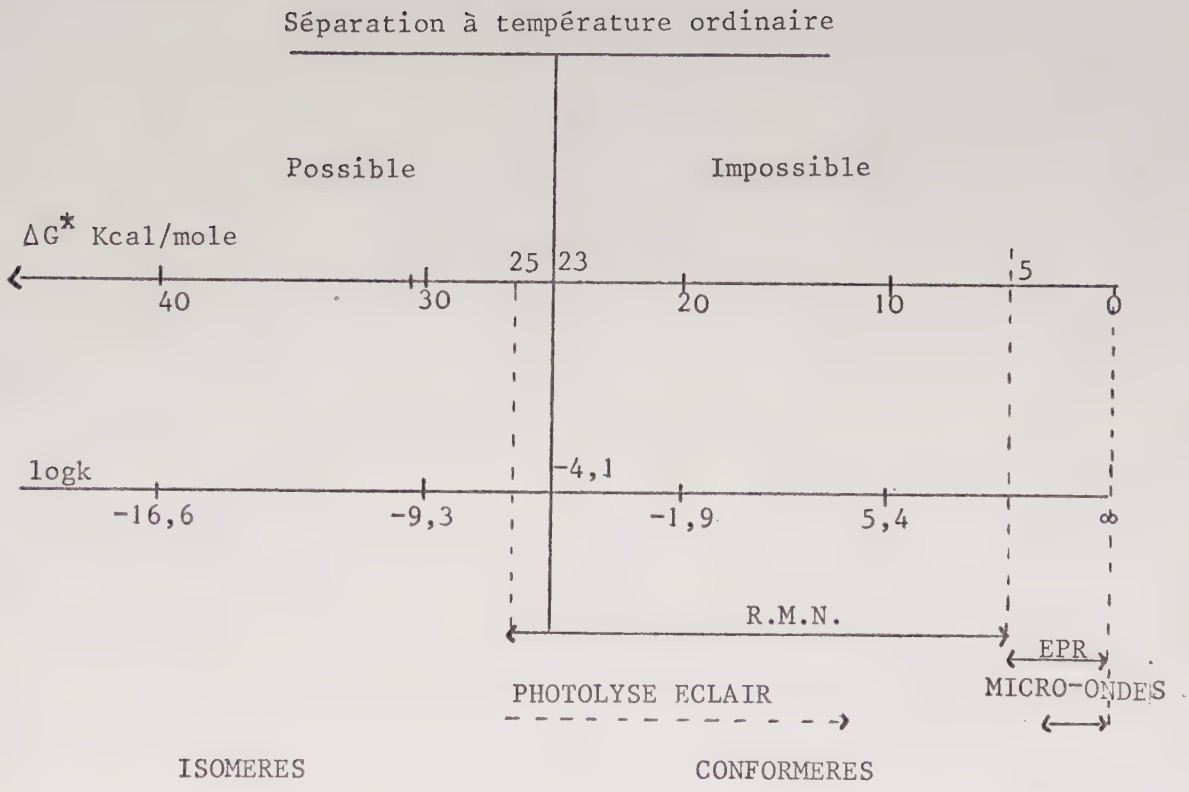


TABLEAU 1 : FRONTIERE ENERGETIQUE

entre ISOMERES et CONFORMERES

ΔG^* : enthalpie libre d'activation

k : constante de vitesse

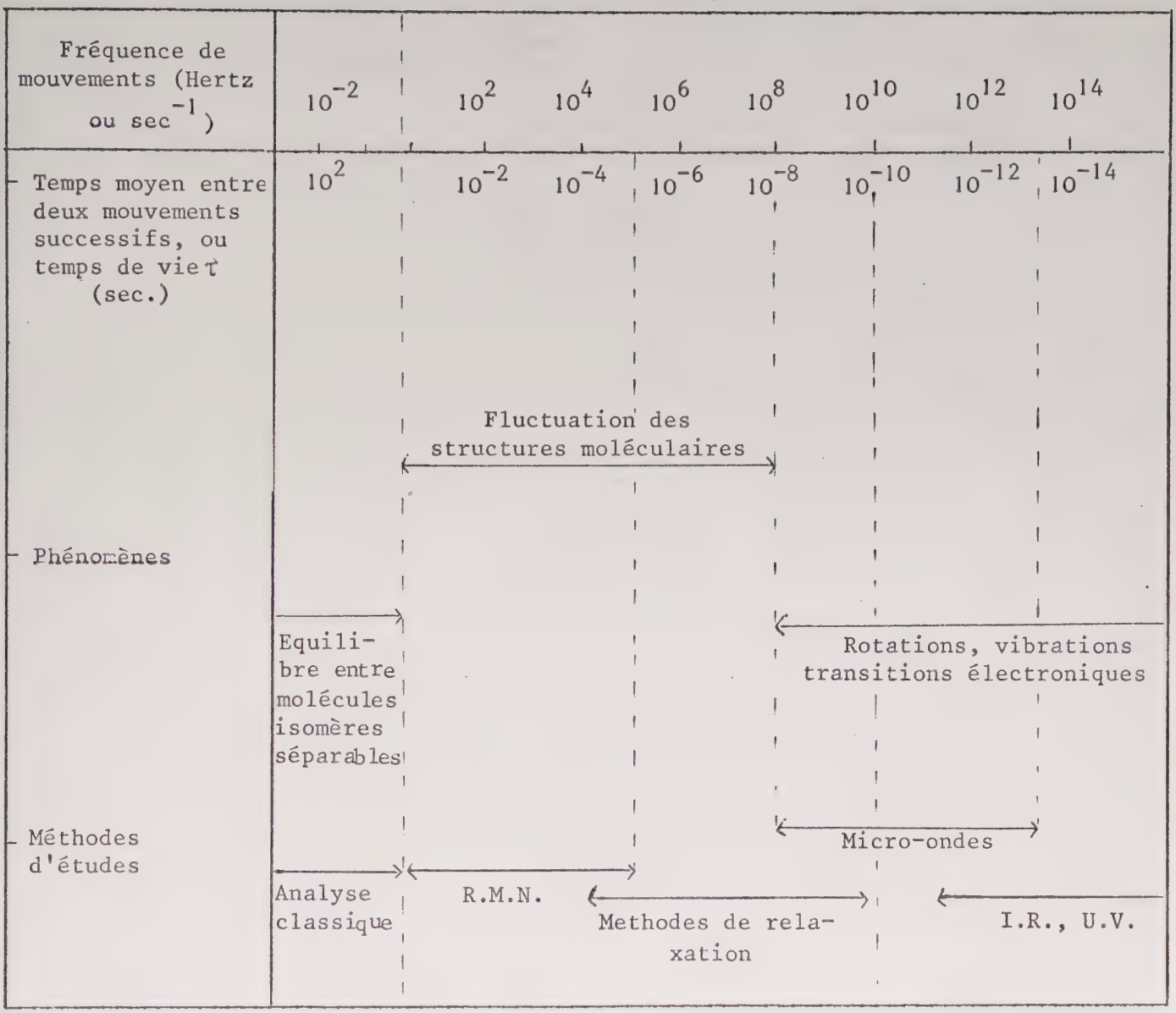
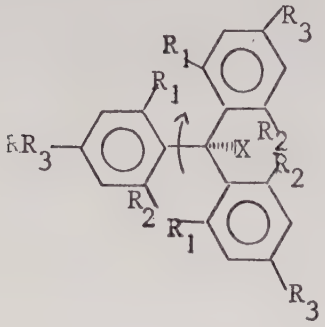


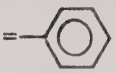
Tableau 2 : domaine de fréquences des fluctuations de structures moléculaires et méthodes qui, selon les fréquences, permettent de suivre les échanges intra ou inter-moléculaires. Nous voyons que la méthode par R.M.N. permet l'étude d'échanges se produisant à des fréquences de 1 à 10^5 Hz.

Plusieurs exemples de phénomènes d'échanges chimiques et conformationnels se rapprochant du cas étudié ici sont connus. Nous en citerons quelques-uns en nous limitant aux rotations empêchées :

. Rotations autour de liaisons carbone sp^3-carbone sp^2 (15)



$R_1 = OCH_3$

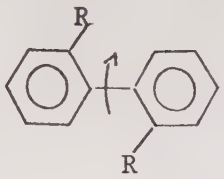
$R_2 =$ 

$R_3 = H$

$X = O$

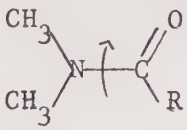
$X = H$

. Rotation autour de liaisons carbone sp^2-carbone sp^2 (16)



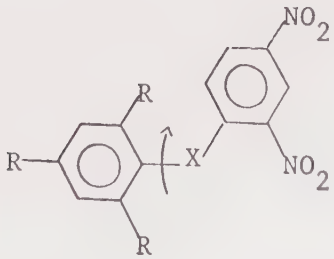
$R = CH_3$

. Rotation autour de liaisons carbone sp^2-azote (17)



$R = H$

. Rotation autour de liaisons carbone-oxygène (18)
-soufre

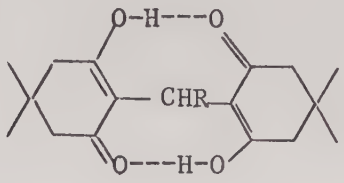


$X = O, S$

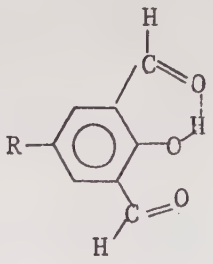
$R = -CH(CH_3)_2$

A l'époque où cette étude fut envisagée, nous n'avions pas relevé dans la littérature de cas semblable à celui que nous projetions d'étudier : rotation empêchée par liaison-hydrogène. Depuis, quelques études récentes, sommaires, ont été publiées.

. Rotation empêchée de diméthones par S. FORSEN et Coll. (19)



. Rotation empêchée de diformyl-2,6 phénols par M. TABEI et Coll. (20)



Toutefois le cas des DICOUMAROLS est singulier à plus d'un titre et se distingue des deux cas précédents.

I - DESCRIPTION des PHENOMENES OBSERVES et RESULTATS NUMERIQUES

1.1 Etudes des déplacements chimiques des protons des hydroxyles en fonction de la température

1.1.1 Mise en évidence d'un phénomène d'échange

Alors que le spectre de R.M.N. du Dicoumarol (R=H) lui-même ne présente qu'un signal fin pour les 2 protons OH, quelle que soit la température (de -60 à +60°C) (spectres 1 et 2), les spectres des analogues diversement substitués (R≠H) (tableau 3) effectués en solution dans le chloroforme deutérié révèlent l'existence de 2 signaux affinés à -60°C (*) qui présentent les caractéristiques suivantes :

a) - Ils sont fortement déplacés vers les champs faibles : δ = 10-14 ppm (tableau 4, spectre 3).

b) - Leurs positions sont indépendantes de la concentration.

c) - Ils peuvent être effacés par l'addition d'une goutte de D_2O.

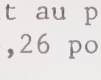
d) - Leurs déplacements chimiques croissent quand la température diminue (tableau 4, spectre 3).

e) - Ils coalescent par augmentation de température (tableau 4, fig. 1 et fig. 2).

L'ensemble de ces observations tend à prouver l'existence d'un phénomène d'échange chimique ou conformationnel dont nous nous sommes attachés à préciser la nature et l'origine.

Outre les signaux attribués aux hydroxyles, les spectres de R.M.N. présentent d'une manière générale à la température normale de la sonde (37°C) :

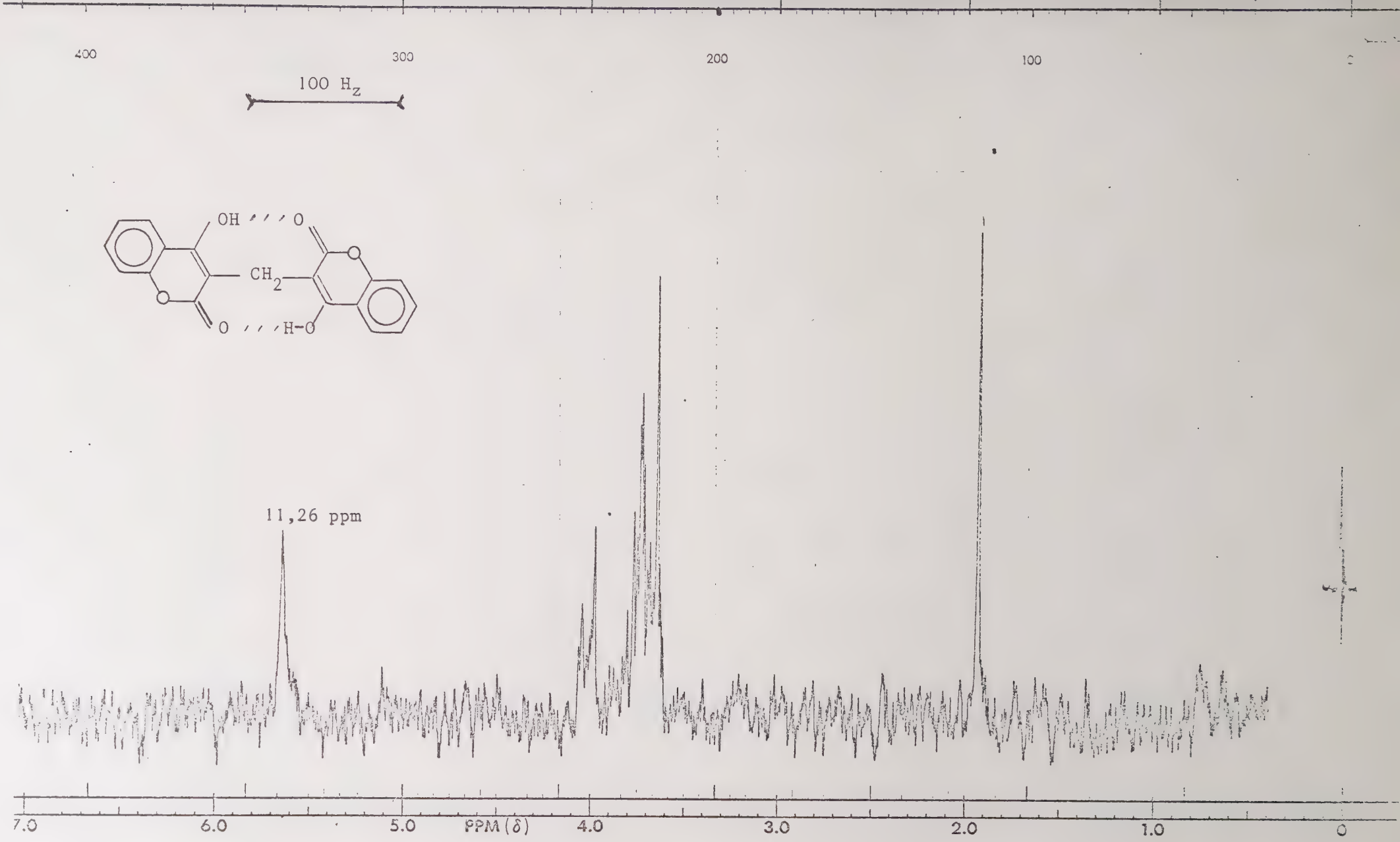
. 2 massifs distincts vers 7-8 ppm distants de 0,5 ppm, le multiplet à bas champ correspondant à 2 protons est attribué aux protons en C_5 et C_5' déblindés par l'anisotropie des laisons C_4-O et C_4'-O qui présentent un caractère partiel de double liaison (**).

. Un multiplet à position variable suivant la nature de R correspondant au proton tertiaire du pont (3,83 ppm pour R=H à 6,26 pour R=  dans $CDCl_3$).

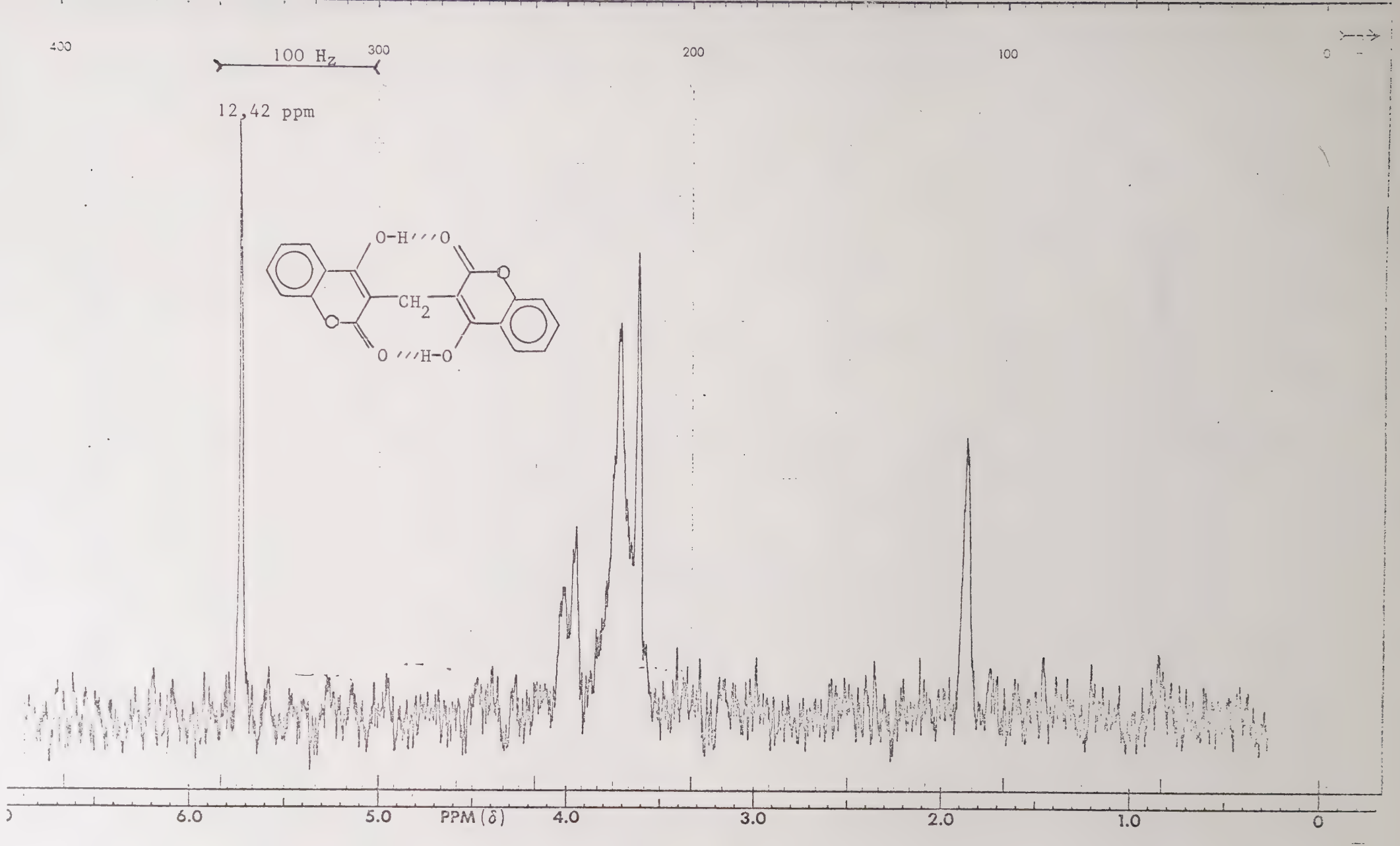
. Un multiplet correspondant à R.

(*) On note une augmentation de l'intensité des signaux à basse température par suite de la distribution de BOLTZMANN plus favorable entre les états de spin nucléaire.

(**) Cf. interprétation théorique, chapitre III.



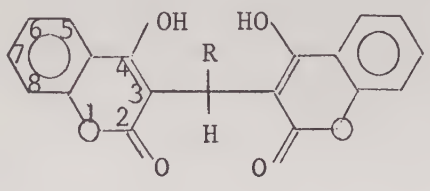
1. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = H), SOLVANT $CDCl_3$, (+ 60°C)



2. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = H), SOLVANT $CDCl_3$, (-60°C)

TABLEAU 3

DICOUMAROLS ANALYSES au COURS de cette ETUDE (R variable)



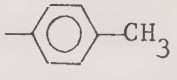
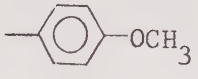
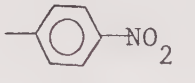
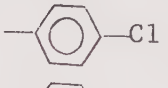
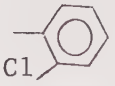
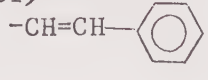
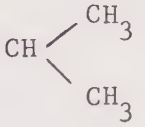
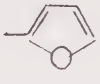
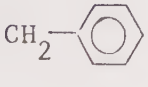
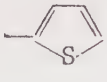
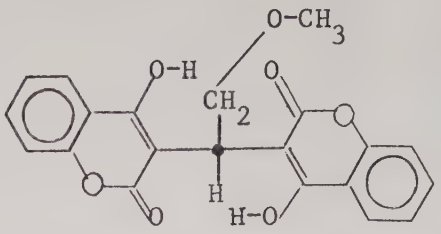
R = H	1		11
CH_3	2		12
CH_2-CH_3	3		13
$CH_2-CH_2-CH_3$	4		14
$CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	5		15
CH_2-O-CH_3	6		16
$CH_2-CH_2-S-CH_3$	7		17
	8		18
	9		19
$COO-C_2H_5$	10		

TABLEAU 4

VARIATION des DEPLACEMENTS CHIMIQUES des PROTONS HYDROXYLES en FONCTION de la TEMPERATURE

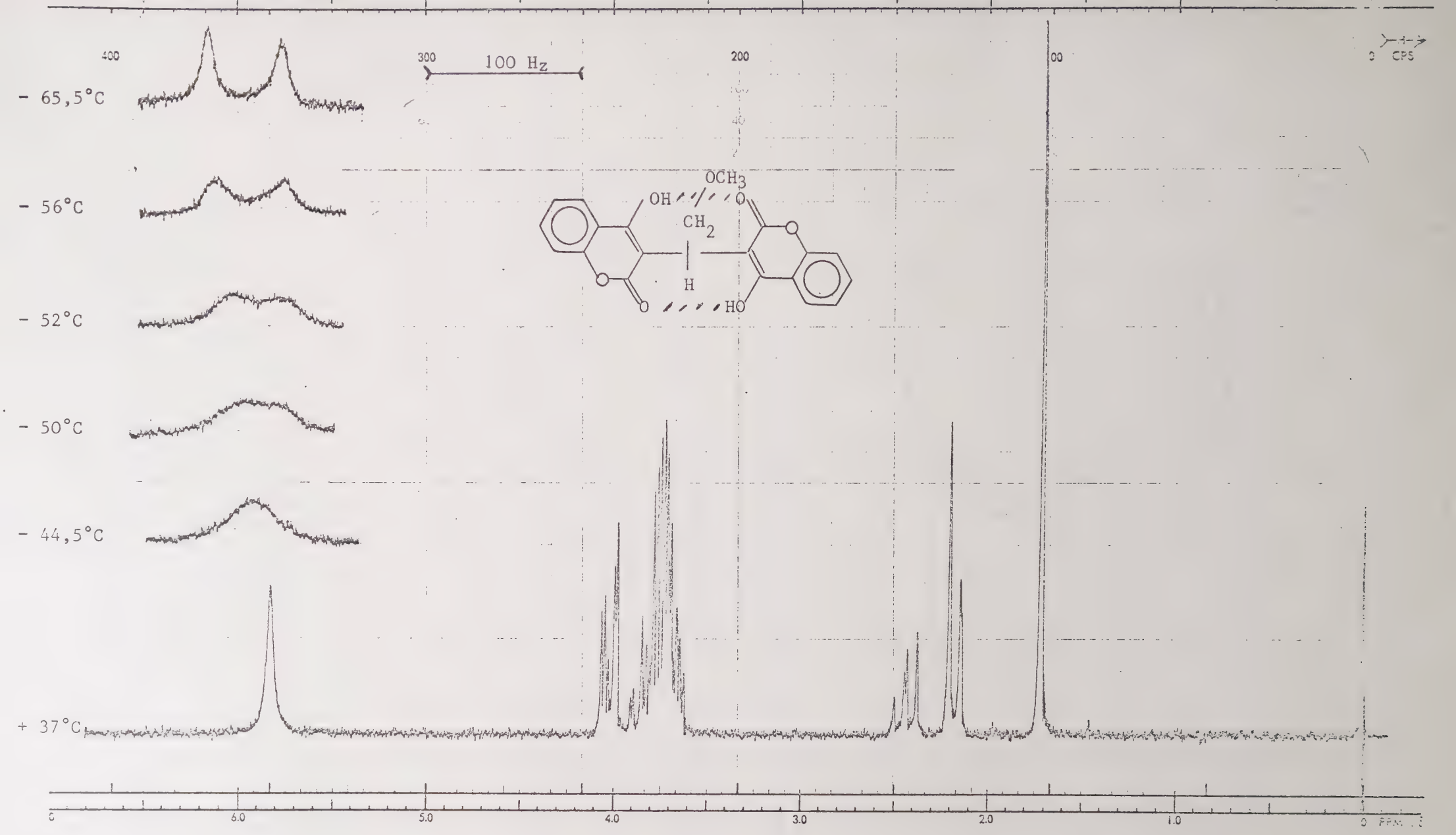
Exemple du Dicoumoxyl 6



Température (t en°C)	δ OH$_1$ Hz (*)	δ OH$_2$ Hz(*)
+ 66	679 (**)	
+ 41	690	
+ 21	697	
- 1,5	700	
- 18	704	
- 31	707	
- 38,5	710	
- 42,5	710,5	
- 44,5	711	
- 45,5	704	
- 47	719	699
- 52	731	693
- 61	732	692
- 69,5	738,5	691

(*) L'attribution de ces signaux sera précisée au chapitre II.

(**) Déplacement déterminé à 60 MHz



3. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMOXYL (R = CH_2-OCH_3), SOLVANT $CDCl_3$, à DIVERSES TEMPERATURES

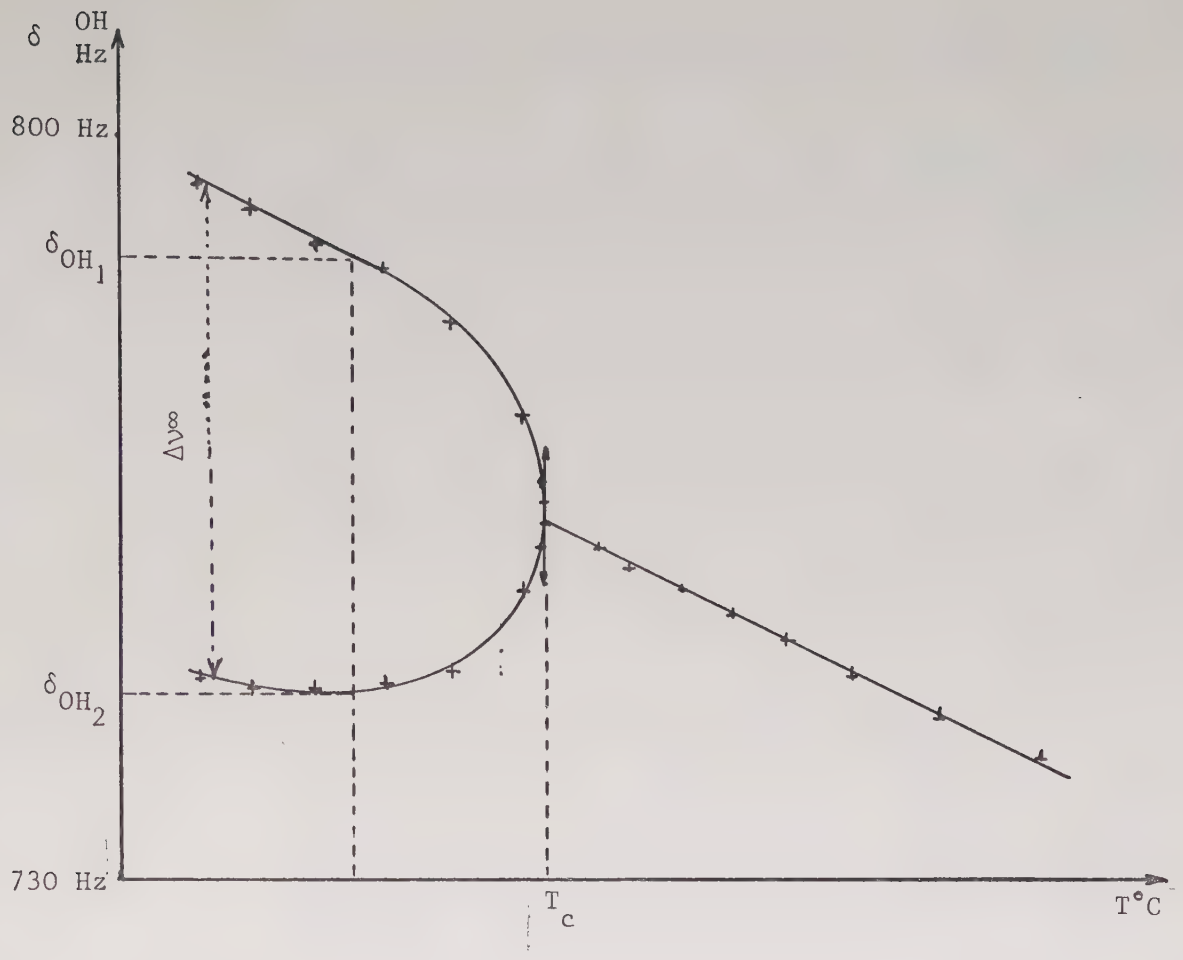


Fig. 1 Diagramme $\delta_{OH} = f(T)$ type standard $R = CH_3$

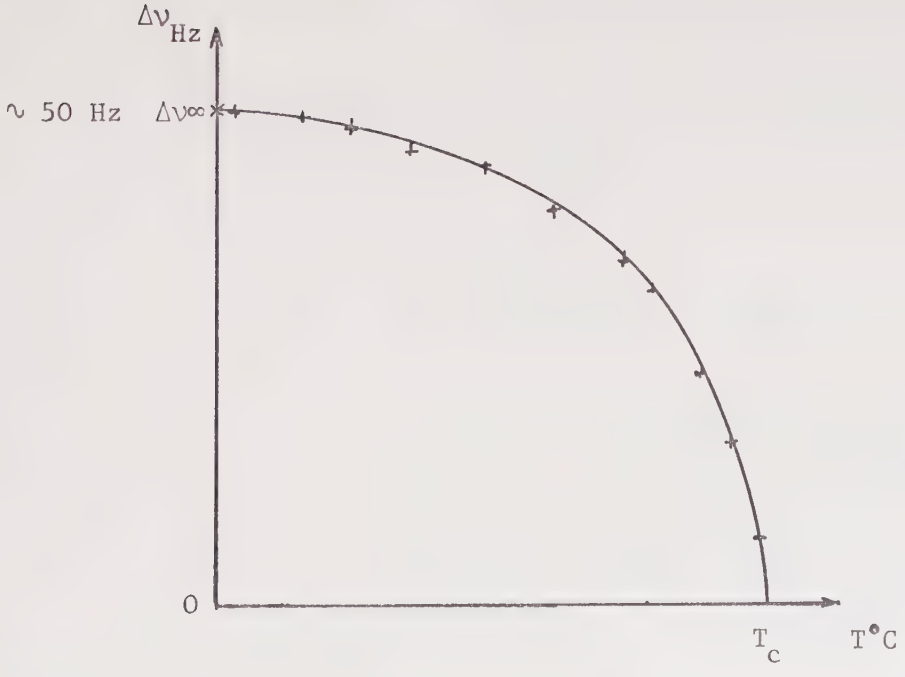


Fig. 2 Diagramme $\Delta\nu = f(T)$ type standard $R = CH_3$

1.1.2 Influences de la nature du substituant R et du solvant

La nature du substituant R attaché au niveau du pont peut modifier dans de larges proportions l'aspect du spectre de R.M.N. à température ordinaire, quant à la forme, à la position, à l'écart et à la multiplicité des signaux OH. De même pour le solvant (Fig. 3 à Fig. 7).

Par conséquent, tous les paramètres dépendant de la forme et de la position relative des signaux observés et affectant l'énergie d'activation seront perturbés.

On verra que l'influence du substituant R peut être exprimée en terme de contributions stérique et électronique (chapitre I § 5).

1.1.3 Ecarts à l'idéalité du phénomène d'échange

Les figures (1 et 2) présentées au paragraphe 1 représentent un phénomène d'échange idéal, unique. En fait, ces courbes sont plus ou moins altérées par des échanges parasites compétitifs et se présentent dans la plupart des cas comme sur les figures (8 et 9). L'origine du phénomène sera élucidée dans ce qui suit.

Un moyen de s'affranchir de cet obstacle consiste à effectuer un dégazage de la solution examinée(*).

1.2 Détermination des paramètres thermodynamiques correspondant à l'échange en question

1.2.1 Résultats

Les résultats sont consignés dans les tableaux 5 et 6 et se rapportent au chloroforme et au chlorobenzène comme solvants.

Les procédés utilisés pour le calcul des paramètres thermodynamiques sont décrits en ANNEXE I.

La valeur de l'enthalpie libre d'activation (ΔG^{*}_{37}) a été déterminée à 37°C (température physiologique) pour les besoins de la corrélation avec l'activité biologique.

---

*) Le dégazage sous vide par cycles répétés dans l'azote liquide étant préférable à toute autre technique de dégazage par barbotage.

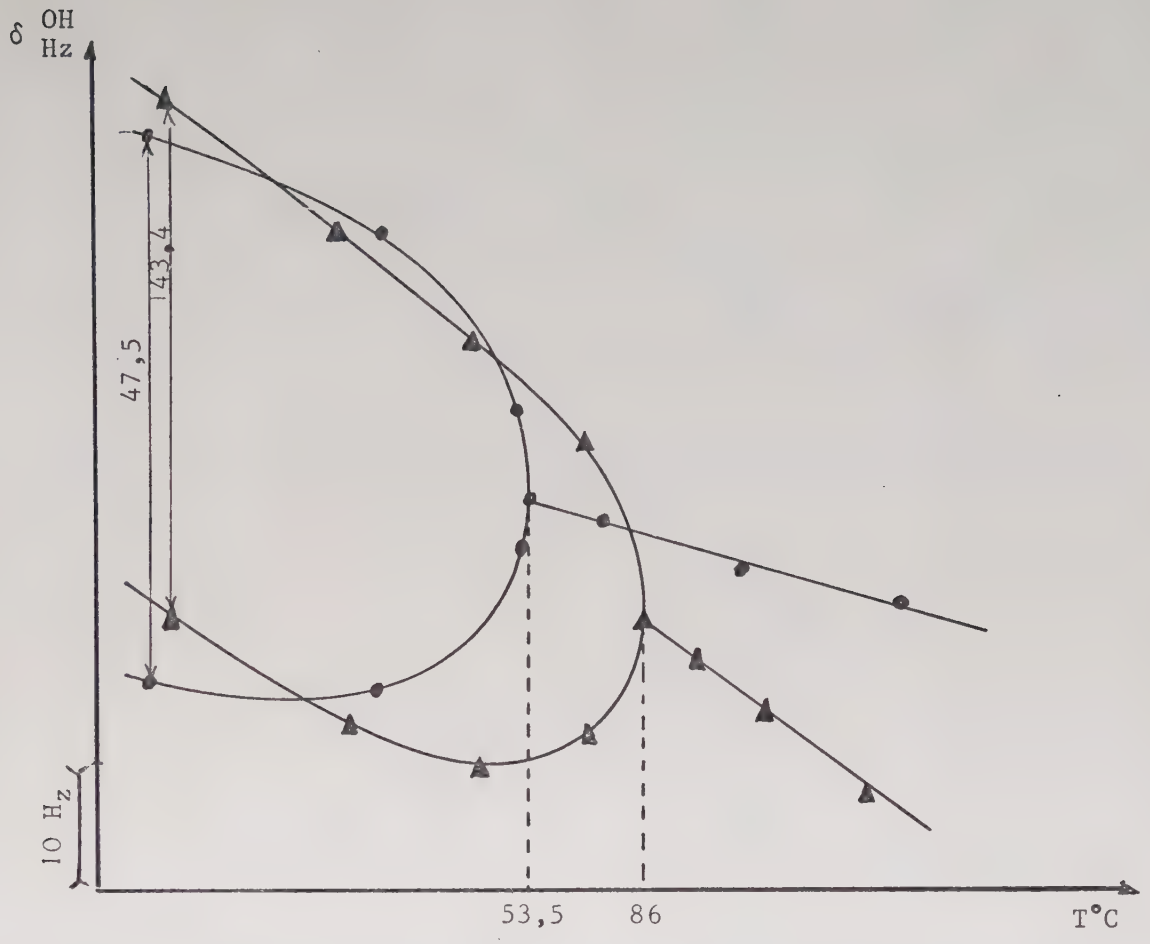


Fig.3 Diagrammes δ_{OH} = f (T) superposés pour R distincts

solvant chlorobenzène R = CH_3 (●)

R = CH_2-CH_3 (▲)

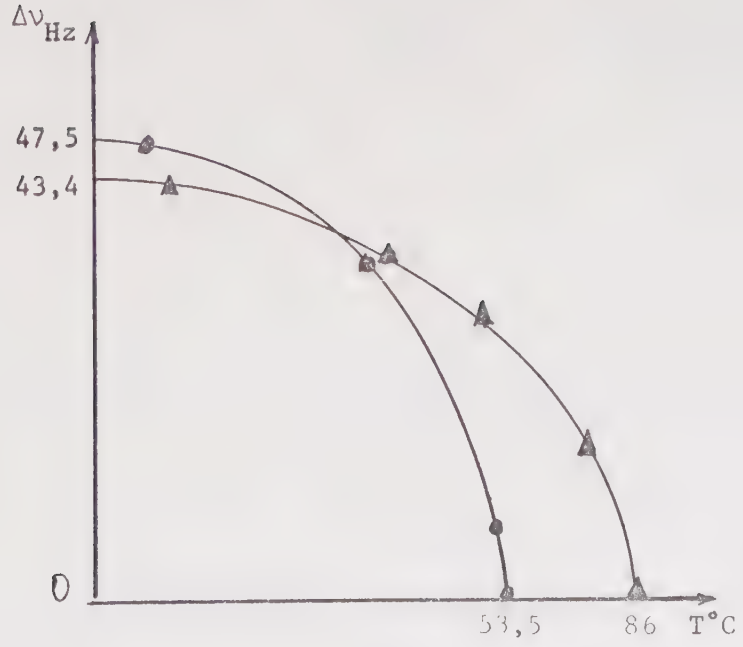


Fig. 4 Diagrammes Δν = f (T) superposés pour R distincts

solvant chlorobenzène R = CH_3 (●)

R = CH_2-CH_3 (▲)

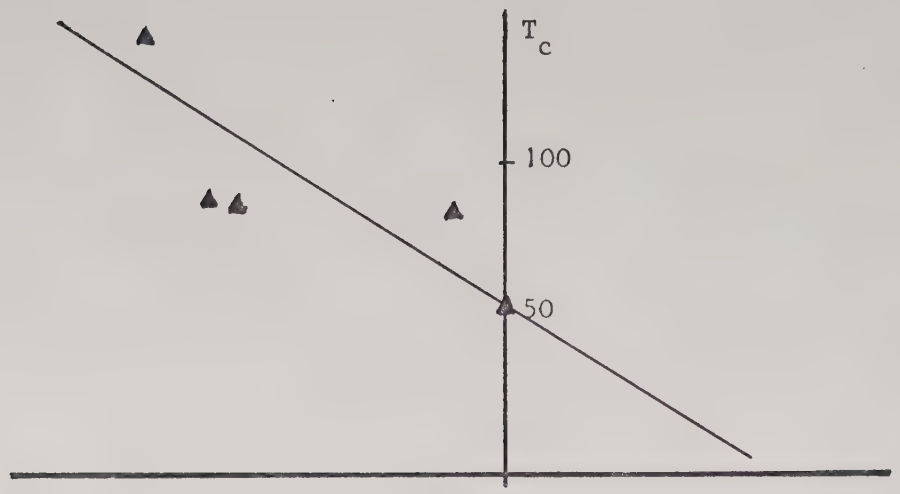


Fig. 5

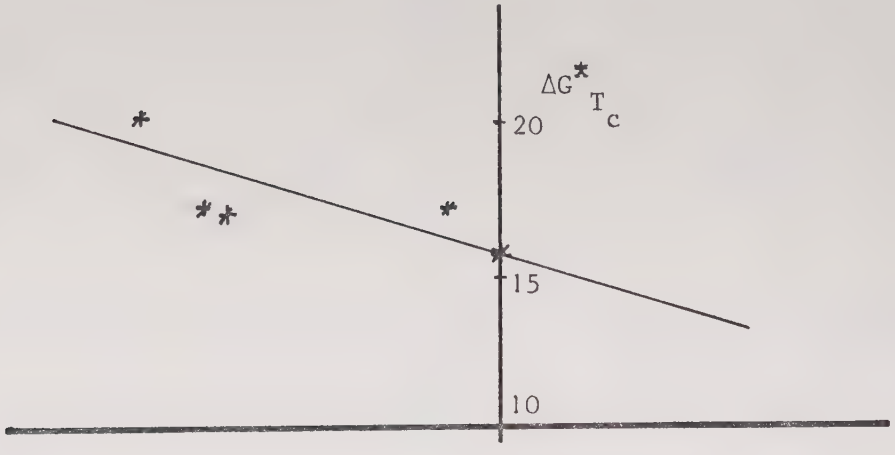


Fig. 6

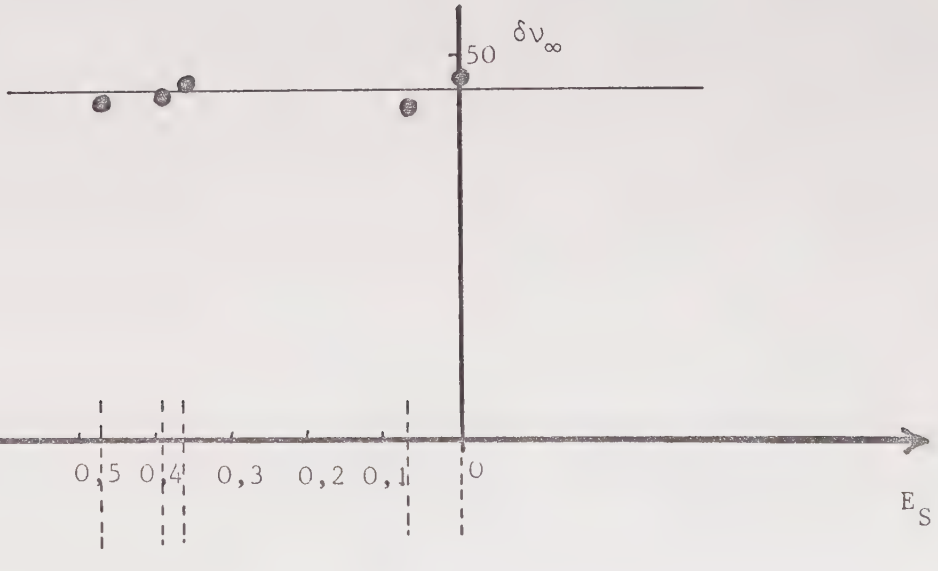


Fig. 7

INFLUENCE du PARAMETRE STERIQUE E_S (TAFT) de R (R = CHAINE ALIPHATIQUE) sur T_c (Fig. 5)
" " " " " " " sur $\Delta G^*_{T_c}$ (Fig. 6)
" " " " " " " sur $\delta\nu_\infty$ (Fig. 7)

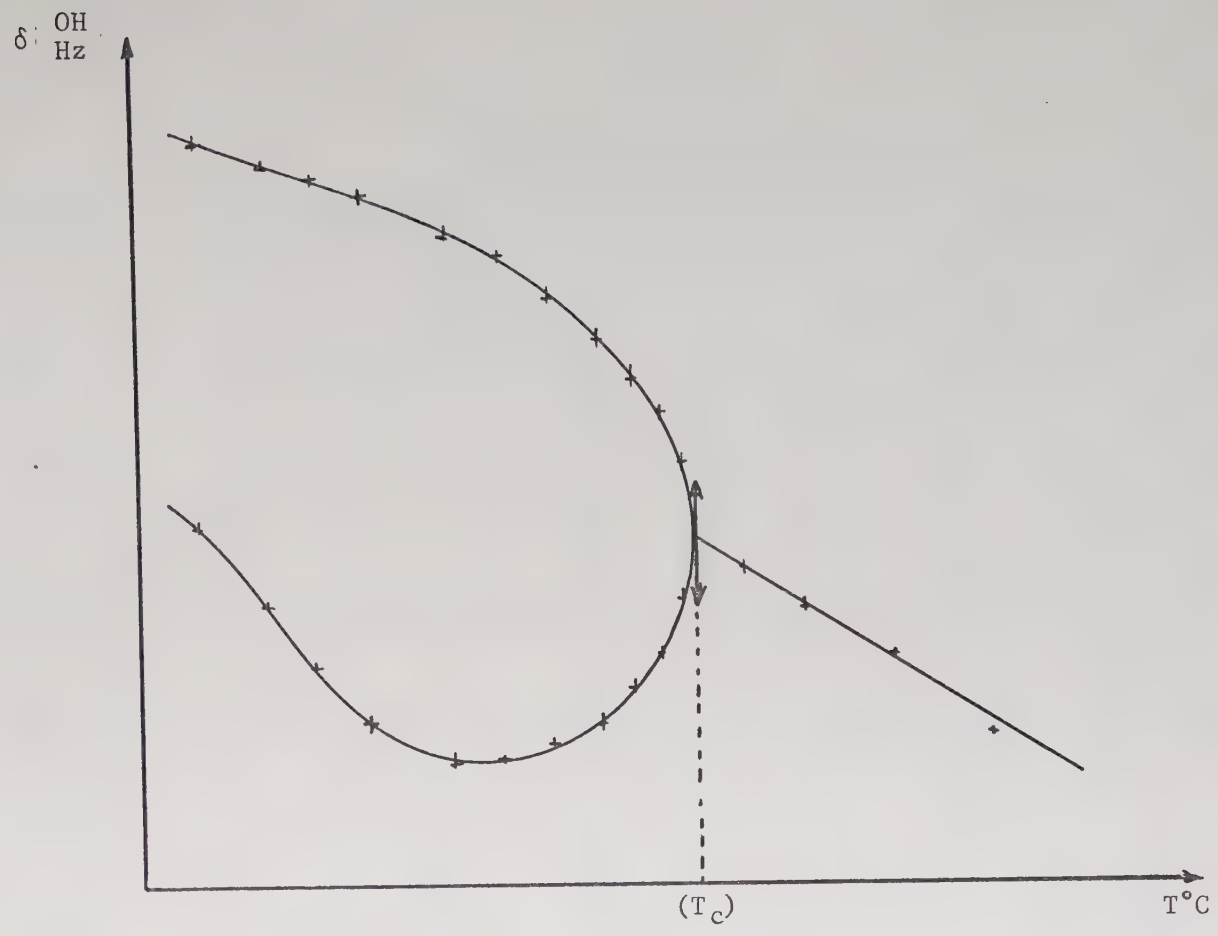


Fig. 8 EXEMPLE de DISTORSION du DIAGRAMME $\delta_{OH} = f\ (T)$: $(R = CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_3)$

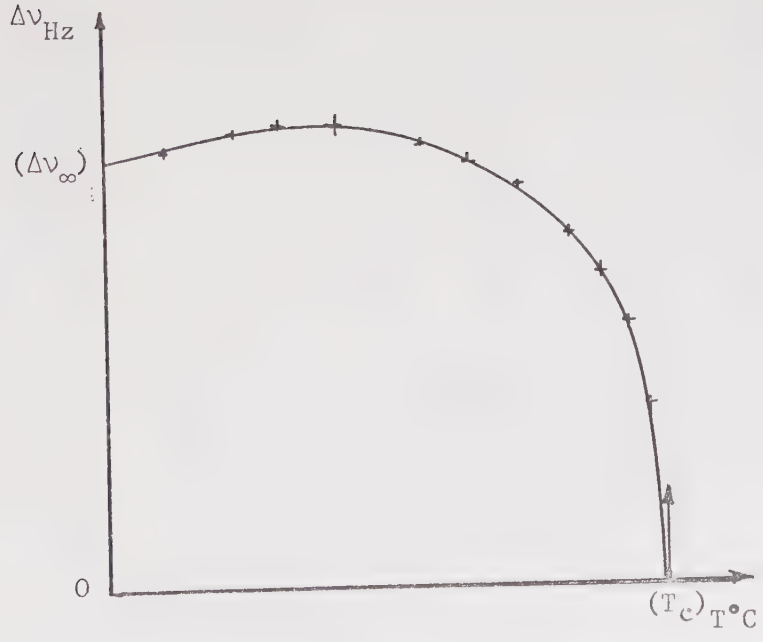
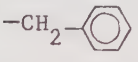
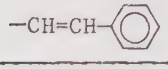


Fig. 9 EXEMPLE de DISTORSION du DIAGRAMME $\Delta\nu = f\ (T)$: $(R = CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_3)$

TABLEAU 5

PARAMETRES d'ACTIVATION des DICOUMAROLS

(Solvant $CDCl_3$, 10 % m/v)

R	T_c °C	T_c °K	$d\nu_\infty$	$\Delta G^*_{Tc,1}$	$\Delta G^*_{Tc,2}$	$\Delta G^*_{37°C}$	ΔH^*	ΔS^*	E_a
H	-	-	0	-	-	-	-	-	-
CH_3	+ 46	319	50,4	15,30	15,41	15,06	3,18	-38,34	3,22
CH_2-CH_3	>>63	-	-	-	-	-	-	-	-
$CH_2-CH_2-CH_3$	>>63	-	-	-	-	-	-	-	-
$CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	>>63	-	-	-	-	-	-	-	-
$CH_2-CH_2-S-CH_3$	+ 65	338	45,9	16,28	16,32	15,63	8,08	-24,37	8,72
$CH(CH_3)_2$	>>63	-	-	-	-	-	-	-	-
CH_2-O-CH_3	- 45,5	227,5	47,0	10,76	10,80	10,60	11,19	+ 1,73	11,33
	$0<T_c<30$	-	≃8,5	-	-	-	-	-	-
	+ 73	346	63,6	16,50	16,83	16,88	17,36	+ 1,55	18,55
	+ 29,5	302,5	24,2	14,88	14,99	13,80	22,66	+25,36	22,54
	+ 24,5	297,5	10,0	13,78	(15,29)	14,61	31,62	+54,88	32,02
	+ 22	293	44,8	14,13	14,18	14,54	7,77	-21,75	7,90
$CO_2CH_2-CH_3$	- 29,5	243,5	12,8	12,20	12,24	12,84	9,87	- 9,59	10,02

T_c : température de coalescence en °C et en °K, à ± 2° près

$d\nu_\infty$: écart limite des 2 signaux OH, exprimé en Hertz à ± 0,2 près

$\Delta G^*_{T_{c,1}}$: enthalpie libre d'activation à la température de coalescence déterminée par la formule approchée à T_c, exprimée en KCal/mole à ± 0,20 près

$\Delta G_{T_{c,2}}$: enthalpie libre d'activation à la température de coalescence déterminée graphiquement à partir de la formule d'Arrhénius

$\Delta G_{37°C}$: enthalpie libre d'activation à 37°C

ΔH^* : enthalpie d'activation déterminée graphiquement exprimée en KCal/mole à ± 2,00 près

ΔS^* : entropie d'activation déterminée graphiquement exprimée en unité d'entropie à ± 5,00 près

E_a : énergie d'activation déterminée graphiquement exprimée en KCal/mole à ± 2,00 près

TABLEAU 6

PARAMETRES d'ACTIVATION des DICOUMAROLS

(Solvant chlorobenzène 10 % m/v)

R	T_c °C	T_c °K	$d\nu_\infty$	k_c	τ	$\Delta G^*_{Tc,1}$	$\Delta G^*_{Tc,2}$	ΔH^*	ΔS^*	E_a
H	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-
CH_3	+ 53,5	326,5	47,5	105,50	0,0095	15,68	15,76	4,98	-33,02	5,52
CH_2-CH_3	+ 86	359	43,4	96,42	0,0103	17,37	17,19	11,30	-16,43	11,45
$CH_2-CH_2-CH_3$	+ 85	358	46,5	103,21	0,0096	17,27	17,14	11,27	-16,40	11,39
$CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	+ 86	359	44,7	99,31	0,0100	17,35	17,28	11,33	-16,56	11,60
$CH_2-CH_2-SCH_3$	+ 72	345	39,2	87,09	0,0114	16,74	16,66	12,79	-11,19	12,92
CH_2-OCH_3	- 30	243	(47,5)	(105,53)	(0,0094)	11,52	-	-	-	-
$CH_2-C_6H_5$	+ 71,5	344,5	59,0	131,08	0,0076	16,43	(18,56)	(50,63)	-90,21)	-
$CH(CH_3)_2$	143,5	416,5	44,1	97,97	0,0102	20,26	20,51	16,80	- 8,91	16,95

T_c : température de coalescence en °C et en °K, à $\pm$ 2° près

$d\nu_\infty$: écart limite des 2 signaux OH, exprimé en Hertz à $\pm$ 0,2 près

$\Delta G^*_{T_{c,1}}$: enthalpie libre d'activation à la température de coalescence déterminée par la formule approchée à T_c, exprimée en KCal/mole à $\pm$ 0,20 près

$\Delta G_{T_{c,2}}$: enthalpie libre d'activation à la température de coalescence déterminée graphiquement à partir de la formule d'Arrhénius

ΔH^* : enthalpie d'activation déterminée graphiquement, exprimée en KCal/mole à $\pm$ 2,00 près

ΔS^* : entropie d'activation déterminée graphiquement, exprimée en unité d'entropie à $\pm$ 5,00 près

E_a : énergie d'activation déterminée graphiquement, exprimée en KCal/mole à $\pm$ 2,00 près

k_c : constante de vitesse à T_c, exprimée en sec^{-1}

τ : temps de vie à T_c, exprimé en secondes

1.2.2 Limitations expérimentales

Certaines cases des tableaux précédents (tableaux 5 et 6) ne sont pas complétées et certains produits n'y figurent pas. Il ne s'agit pas d'omission mais d'impossibilité expérimentale à atteindre les valeurs numériques attendues.

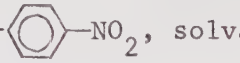
En premier lieu, il est bien évident que les paramètres d'activation du Dicoumarol lui-même (R = H) ne peuvent être déterminés par cette méthode puisque les hydroxyles ne donnent qu'un seul signal et que l'on n'observe aucune coalescence d'autres signaux dans l'intervalle étudié -60, +60°C.(*)

En second lieu, certaines limitations qui tiennent essentiellement aux conditions expérimentales ne nous ont pas toujours permis d'effectuer toutes les comparaisons souhaitables.

Ces limitations portent sur les déterminations suivantes :

1) - Détermination de T_c

a) - Le solvant utilisé ne nous permet pas d'atteindre la température de coalescence de certains produits du fait des valeurs des températures de fusion ou d'ébullition du solvant (ex : R = $CH_3-(CH_2)_n-$, solvant $CDCl_3$)

b) - Les résultats expérimentaux peu précis ne nous permettent pas d'apprécier la température de coalescence à moins de 5°C près (ex : R =  , solvant $CDCl_3$).

2) - Détermination de $\Delta\nu_\infty$

Le solvant utilisé ne nous permet pas d'atteindre une température suffisamment basse (sinon, il y a prise en masse de la solution) pour que l'échange soit lent et que $\Delta\nu$ ait atteint sa limite supérieure $\Delta\nu_\infty$

(ex : R = $-CH_2OCH_3$, solvant chlorobenzène)

(*) L'accès aux paramètres thermodynamiques du Dicoumarol nécessiterait l'utilisation de techniques standard mais nous verrons que ceux-ci peuvent être déterminés par extrapolation à partir de l'équation $\Delta G^{\neq} = f(E_a)$ (2ème partie, CHAPITRE II, § 4.3).

3) - Détermination de $\nu_{1/2}$ (largeur de bande à mi-hauteur)

a) - Même remarque qu'en 2.

b) - Une modification de la viscosité du milieu provoque une variation de la largeur de bande naturelle qui n'est plus appréciable.

c) - La présence d'un échange chimique parasite non totalement éliminé, modifie le temps de relaxation au niveau du site en question, donc la largeur du signal.

. Compte-tenu de ces observations, le choix des solvants était pratiquement limité au chloroforme et au chlorobenzène.

. Ce couple de solvants nous permettait ainsi d'explorer un domaine de température de -65 à +150°C (*) et d'accéder aux paramètres thermodynamiques de tous les produits présentés.

(*) Les points d'ébullition et de solidification de ces deux solvants (+ 61 et -63,5°C pour le chloroforme, +132 et -45°C pour le chlorobenzène) dans les conditions normales peuvent être largement dépassés sans que la mesure en solution soit perturbée (les effets de rotation, ou de pression à l'intérieur du tube R.M.N. modifiant ces données).

1.2.3 Discussion sommaire : expression des résultats

On montre (37) que la relation entre le point zéro de l'énergie d'activation E_a et l'enthalpie d'activation ΔH^* est :

$$\Delta H^* = E_a + RT^2 \frac{dLog \frac{F^*}{Fi}}{dt}$$

avec $E_a = V_{max.} + N \Sigma 1/2h \nu^* - N \Sigma 1/2h \nu_i$

F^* : fonction de partition de l'état de transition

F_i : fonction de partition de l'état initial

ν^* : fréquence de vibration de l'état de transition

ν_i : fréquence de vibration de l'état initial

N : nombre d'Avogadro

Comme le logarithme de la variation du rapport des fonctions de partition est probablement très faible et que la variation de $N \Sigma 1/2h \nu$ est négligeable par rapport à la hauteur de la barrière de potentiel (fig.12) (38), l'on peut faire les approximations suivantes :

$\Delta H^* \simeq E_a$

$\Delta H^* \simeq V_{max.}$

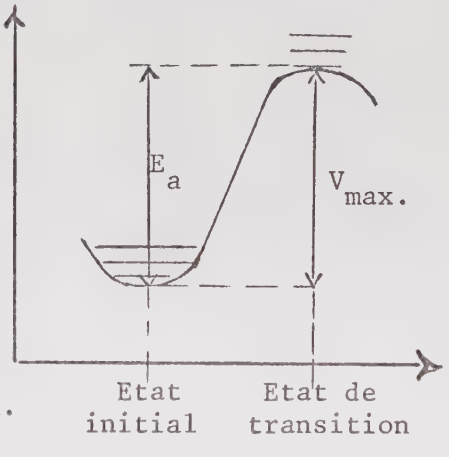


Fig. 10 Relation entre le point zéro de l'énergie d'activation et la barrière de potentiel $V_{max.}$

Par conséquent, ΔH^* peut être considéré comme une bonne approximation de la barrière de potentiel du phénomène d'échange $V_{max.}$ Et comme E_a n'est pas indépendant de la température, il est préférable de mentionner ΔH^*. Toutefois, bien que les valeurs de ΔH^* aient été déterminées, la méthode graphique utilisée peut donner lieu à des erreurs importantes. La meilleure précision dans la détermination des paramètres thermodynamiques est obtenue pour l'enthalpie libre d'activation $\Delta G^*_{T_c}$ à la température de coalescence T_c.

Nous utiliserons donc ce terme dans nos comparaisons.

Dans la plupart des cas, l'accord entre les valeurs de $\Delta G^{*}_{T_c}$ déterminées graphiquement et déterminées à partir de l'équation d'EYRING est cependant satisfaisant, bien que certaines valeurs de ΔH^{*} et de ΔS^{*} semblent trop élevées ($\Delta G^{*}_{T_c} = \Delta H^{*} - T_c \Delta S^{*}$).

par ex. R = CH_2- , solvant chlorobenzène

ΔH^{*} = 50,63 KCal/mole

ΔS^{*} = -90,21 u.e.

On note le large domaine de variation des paramètres T_c et $d\nu_\infty$ (dans le chloroforme)

T_c = +73°C pour R = CH_2-

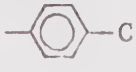
T_c = -45,5 pour R = $-CH_2-O-CH_3$

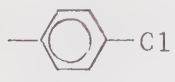
$d\nu_\infty$ = 63,6 Hz pour R = CH_2-

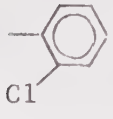
$d\nu_\infty \simeq$ 8,5 Hz pour R =

Ces variations sont compensées dans l'expression de ΔG^{*}. Il ne semble pas possible d'attribuer un caractère de paramètre électronique ou stérique à T_c et $\delta\nu_\infty$.

Cependant, dans la série R = chaîne aliphatique linéaire, on peut constater que l'augmentation de la longueur de la chaîne influence seulement T_c (Fig. 5, 6, 7).
L'on peut donc dire qu'en l'absence d'effet électronique, la température de coalescence dépend de l'effet stérique de substituant. Cette observation ne peut avoir un caractère de généralité.

En effet, pour R =  ou R = , la contribution électronique est analogue, reste le facteur stérique. Or l'on constate une variation faible de T_c dans le sens inverse de celui attendu.

R=  T_c = +24,5°C $d\nu_\infty$ = 10,0 Hz

R=  T_c = +22 $d\nu_\infty$ = 44,8 Hz

Par contre l'effet stérique se manifeste, cette fois, sur la variation de $d\nu_\infty$.

En fait, nous verrons que l'influence des substituants peut être appréhendée de manière globale au niveau de l'expression de ΔG^{*} en relation avec l'état de transition du phénomène dynamique (CHAPITRE I, § 5).

II - DIFFERENCIATION des PROPRIETES d'ECHANGE CHIMIQUE des PROTONS des 2 HYDROXYLES

2.1 Description du phénomène observé

Lorsque les spectres de R.M.N. sont enregistrés de la manière habituelle, c'est-à-dire sans précaution spécifique, les 2 signaux OH ont une largeur de bande à mi-hauteur différente. Le signal à champ fort (II) est plus large que le signal à champ faible (I) (fig. 11), l'intensité d'intégration de (I) est supérieure à celle de (II), (spectre 4).

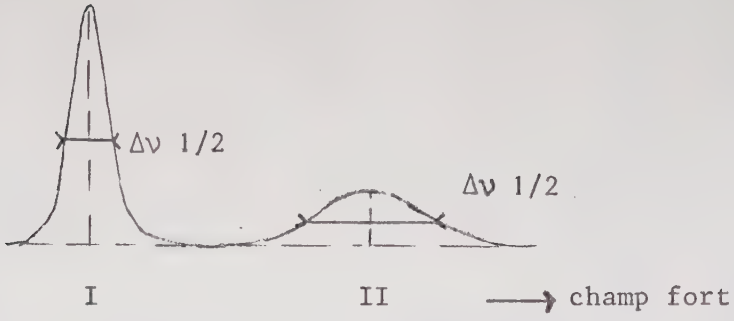


Fig. 11 Profil des 2 signaux OH dans les conditions ordinaires

2.2 Hypothèses sur l'origine du phénomène

Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées pour tenter d'expliquer ce phénomène :

a) - L'un des protons hydroxyles est couplé et l'autre non couplé

Des couplages à longue distance 5 J de cette nature sont en effet possibles(*) avec le proton tertiaire du pont H_A ou avec le proton aromatique H_B en ortho. (fig.12) à travers un oxygène (39,40,41).

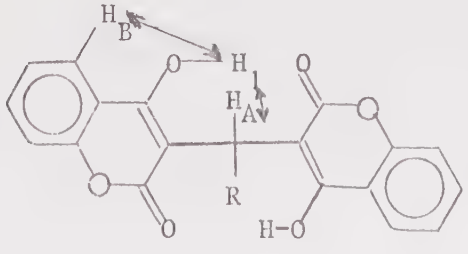
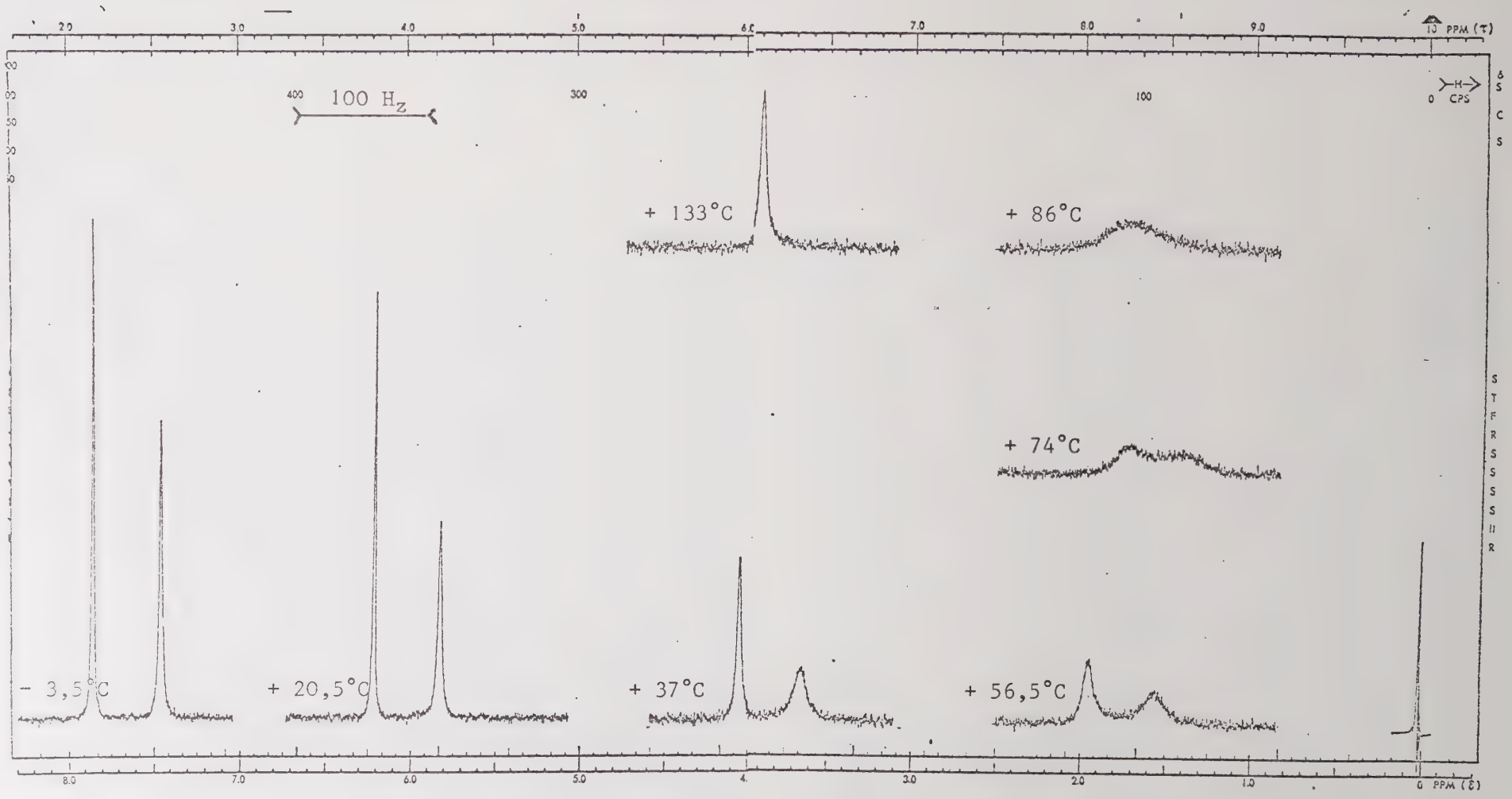


Fig. 12 Couplages à longue distance envisageables dans les molécules de Dicoumarols

(*) Un couplage à travers l'espace peut être également envisagé



4. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = CH_2-CH_2-CH_3), SOLVANT CHLOROBENZENE à DIVERSES TEMPERATURES (SEULS FIGURENT les SIGNAUX des OH)

b) - Les temps de relaxation spin-spin T_2 (relaxation transversale) au niveau des 2 sites sont différents

$$\left.\begin{array}{l} T_2\ (OH_1) \neq T_2\ (OH_2) \\ T_2 = \dfrac{1}{\pi \Delta\nu\ 1/2} \end{array}\right\} \Delta\nu\ 1/2_{(OH_1)} \neq \Delta\nu\ 1/2_{(OH_2)}$$

Cette hypothèse permet d'expliquer la différence d'intensité d'intégration des 2 signaux : l'on sait en effet que les surfaces des signaux sont proportionnelles aux nombres de protons impliqués sous réserve que les temps de relaxation des différents protons soient égaux.

Ceci tendrait à prouver que les environnements des 2 hydroxyles ne sont pas identiques.

c) - L'un des protons hydroxyles est soumis à un échange chimique parasite non identifié qui se superpose à l'échange conformationnel principal

La première hypothèse peut être écartée : une double irradiation du proton du pont H_A et du proton aromatique H_B ne modifie pas les largeurs des signaux (I) et (II) (fig. 11).

La seconde hypothèse représente un cas peu commun.

Mai le problème peut être traité de manière théorique à partir de l'équation donnant la forme du signal dans le cas d'un échange lent. Il suffit de vérifier que la variation théorique de largeur de bande, compte-tenu de l'hypothèse $T_{2A} \neq T_{2B}$

ne coïncide pas avec la variation observée. Ce que nous avons vérifié(*).

Le fait que $\left(\dfrac{d\Delta\nu\ 1/2}{dt}\right)_{(II)}$ soit supérieur à $\left(\dfrac{d\Delta\nu\ 1/2}{dt}\right)_{(I)}$

où $\left(\dfrac{d\Delta\nu\ 1/2}{dt}\right)$ représente la variation de la largeur de bande en fonction de la température,

est en faveur d'un échange supplémentaire au niveau du site (II).

(*) Nous remercions à cet égard Madame FILLEUX-BLANCHARD (Université de Nantes) pour l'examen sur calculatrice de ce problème.

Il peut s'agir :

- d'un échange conformationnel
- d'un échange chimique intermoléculaire
- d'un échange chimique intramoléculaire

2.3 Origine du phénomène observé : démonstration

On démontre qu'il s'agit d'un échange chimique intermoléculaire avec des protons échangeables non identifiés, présents dans la solution (alcool de recristallisation, impureté acide, eau résiduelle, etc ...) donc d'un artifact.

Le phénomène a été recréé et amplifié afin d'en parfaire la démonstration. Nous avons utilisé le dérivé 4 (R = C_3H_7) et opéré à 37°(*).

7 spectres de R.M.N. ont été enregistrés dans diverses conditions :

5 - solvant : $CDCl_3$ non traité (tel quel)

6 - solvant : $CDCl_3$ traité au carbonate

7 - solvant : $CDCl_3$ traité sur tamis moléculaire 4Å

8 - solvant : $CDCl_3$ fraichement ouvert (utilisé immédiatement après le descellement de l'ampoule)

9 - solvant : $CDCl_3$ fraichement ouvert, sur tamis moléculaire 4Å durant 4 jours

10 - solvant : $CDCl_3$ fraichement ouvert

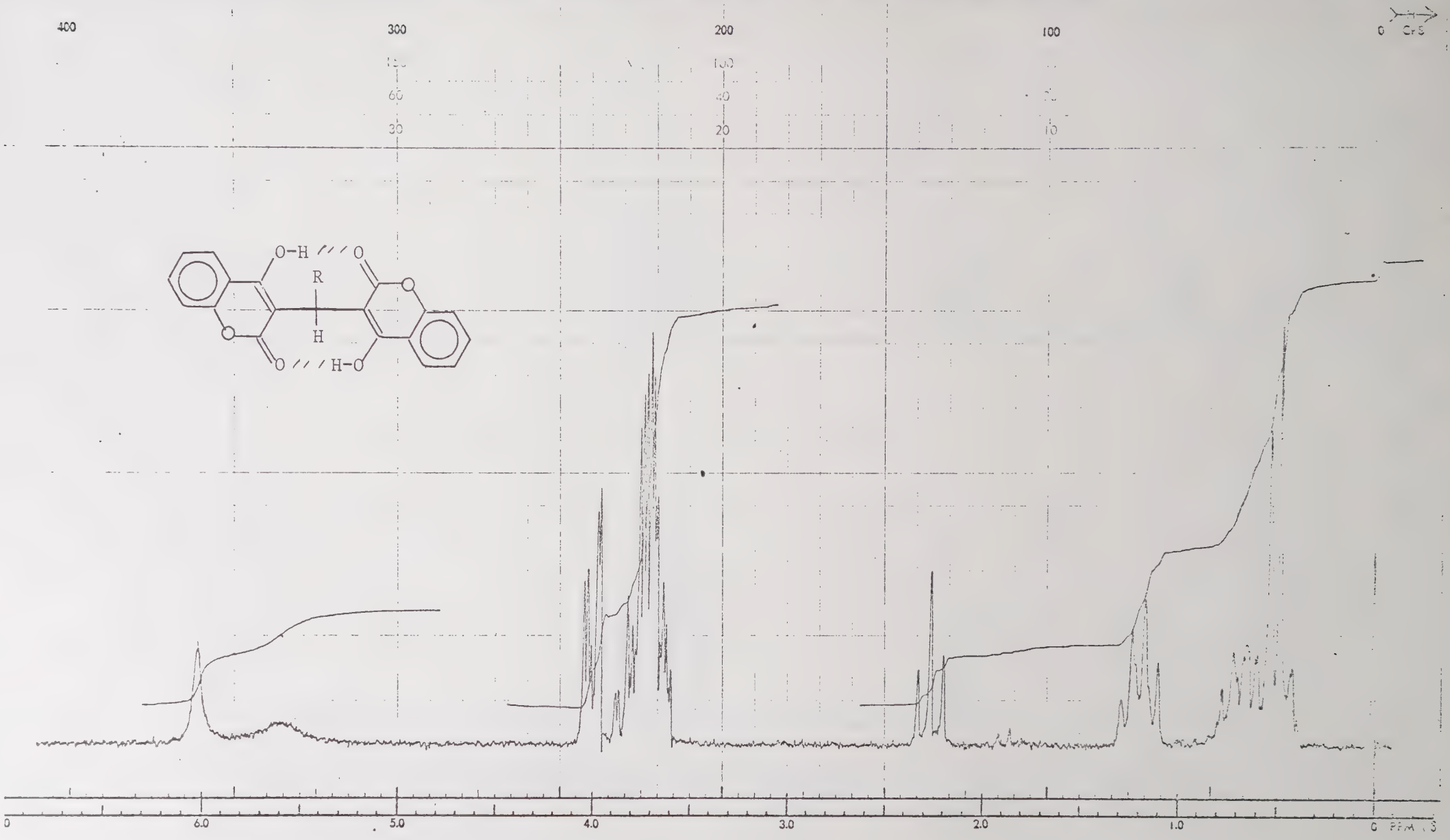
11 - solvant : $CDCl_3$ fraichement ouvert et addition dans la solution d'une goutte d'alcool méthylique pur.

On voit que seul le spectre 9 permet d'obtenir un phénomène proche de l'idéalité.

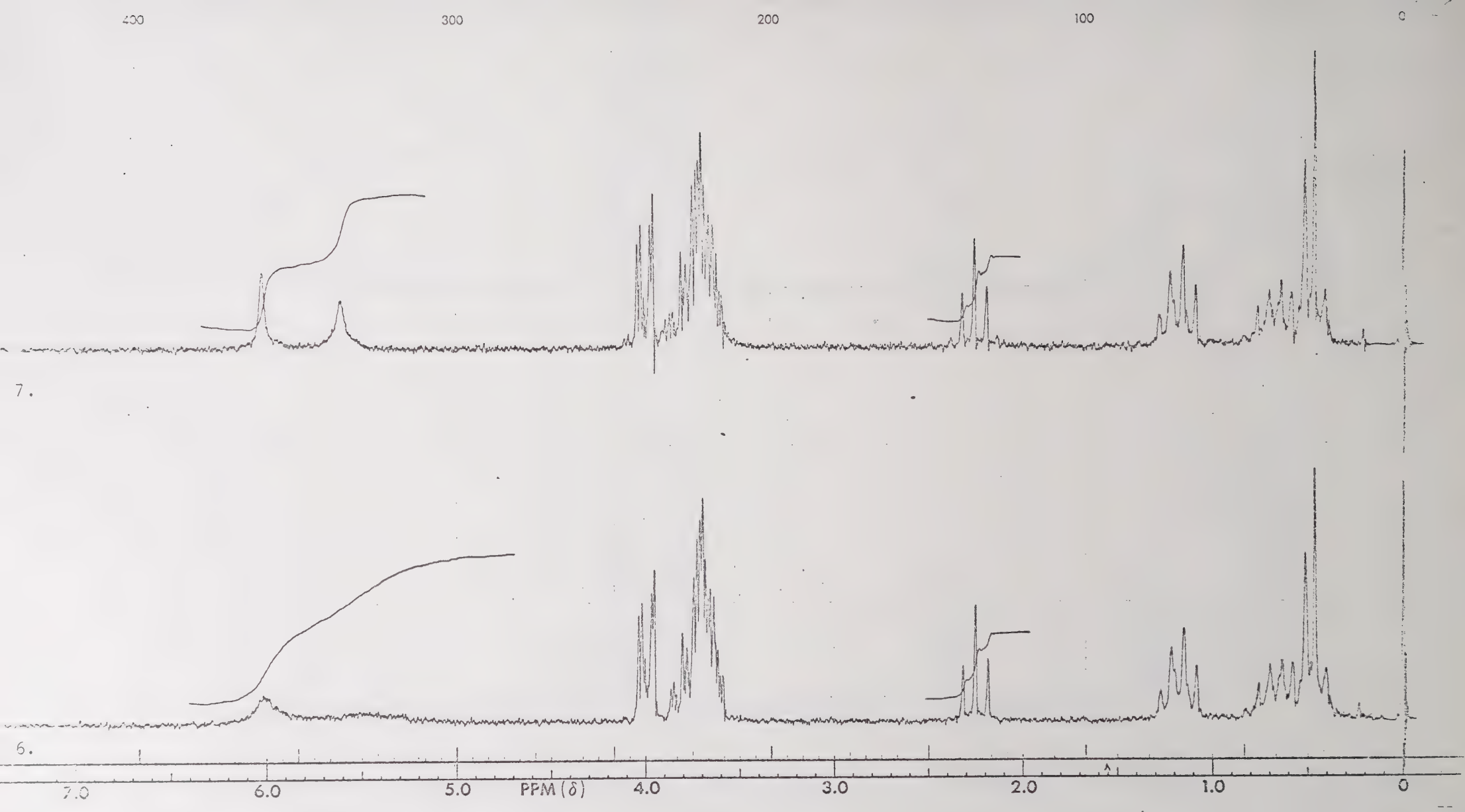
L'addition d'une goutte d'alcool méthylique provoque l'échange total du proton à haut champ, le proton à bas champ s'échangeant partiellement.

A -60°C le phénomène est similaire, toutefois, la vitesse d'échange étant ralentie au niveau du site II, l'on n'a pas obtenu dans les conditions utilisées d'échange total de OH_2 avec l'OH alcoolique (spectres 12,13,14,15).

(*) Ce produit a une température de coalescence des OH suffisamment élevée (T_c >> 63°C) pour que les 2 signaux OH_A et OH_B soient bien séparés à 37°.

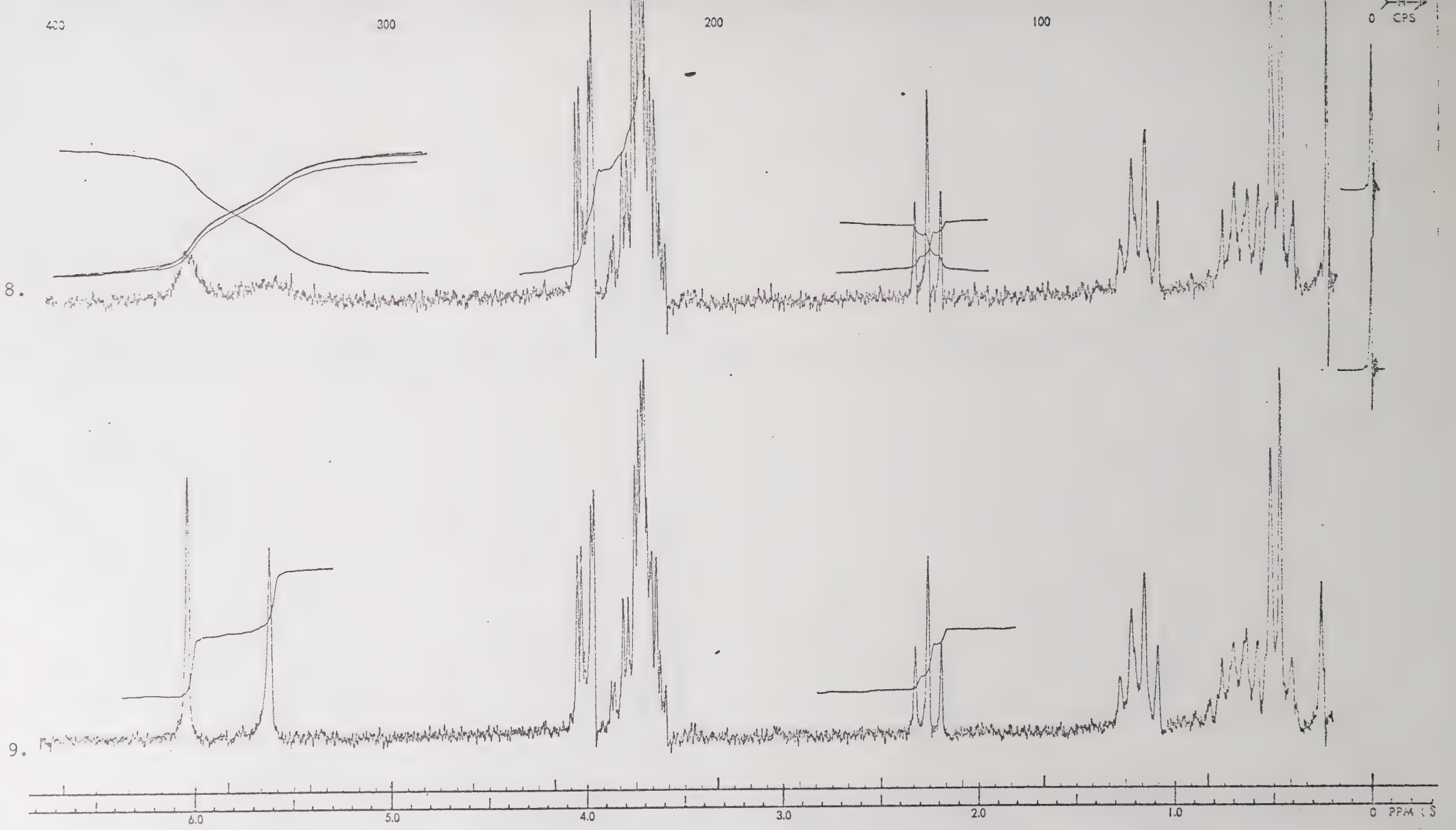


5. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = CH_2-CH_2-CH_3), SOLVANT $CDCl_3$, (+ 37°C)



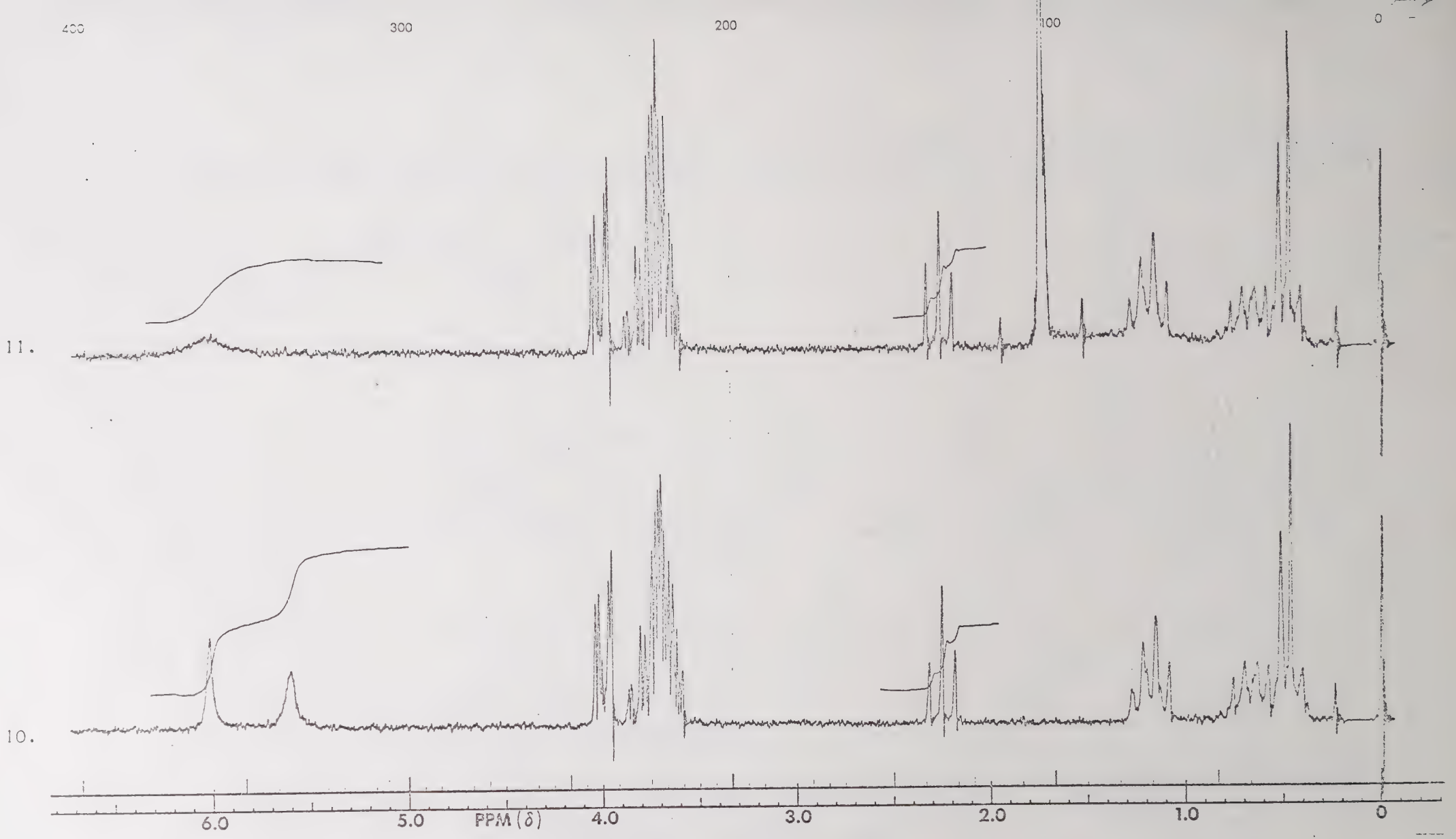
6. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = CH_2-CH_2-CH_3), SOLVANT $CDCl_3$ TRAITE au CARBONATE, (+ 37°C)

7. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = CH_2-CH_2-CH_3), SOLVANT $CDCl_3$ sur TAMIS MOLECULAIRE 4 Å, (+ 37°C)



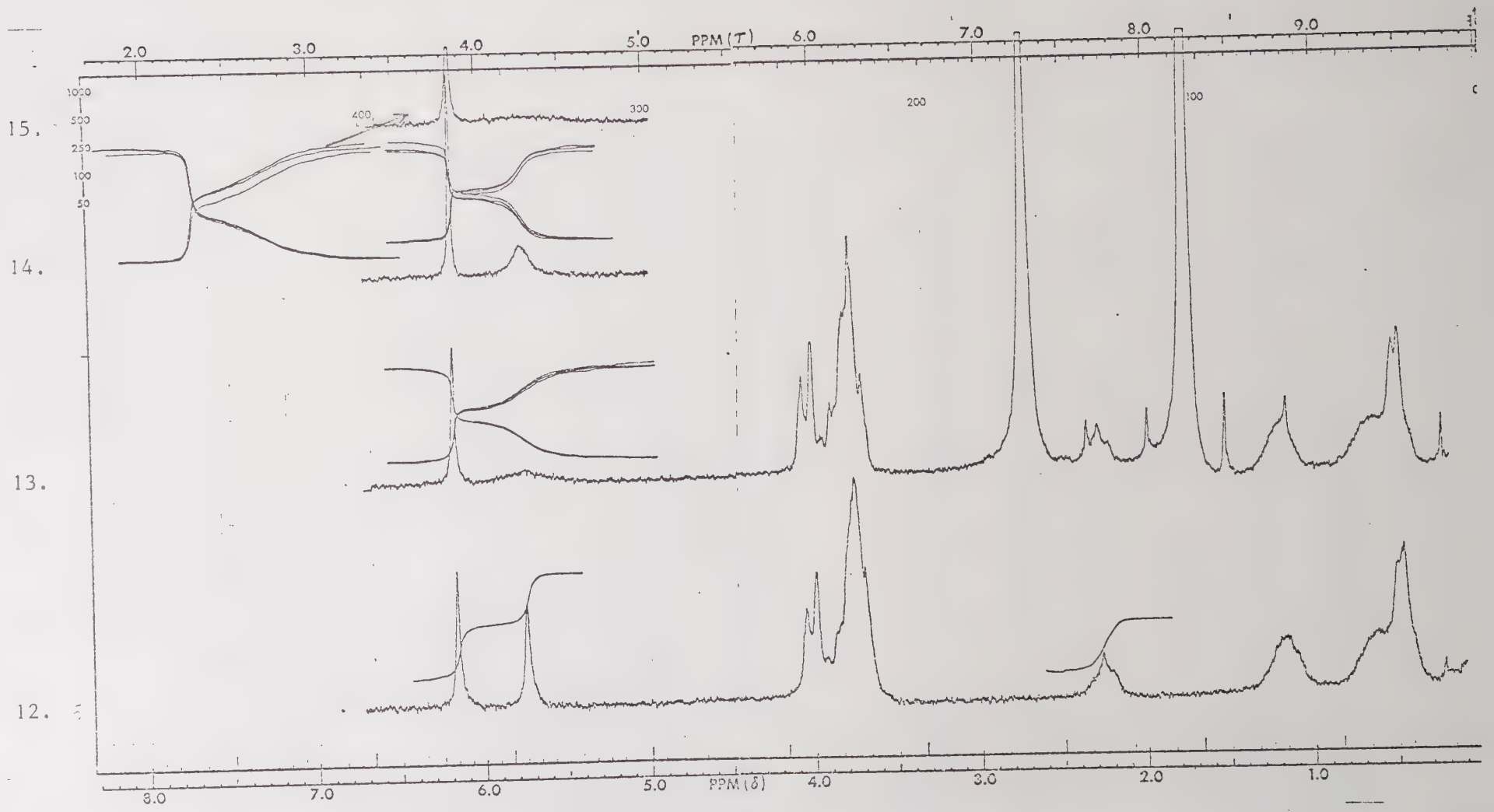
8. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = CH_2-CH_2-CH_3), SOLVANT $CDCl_3$ PROVENANT d'une AMPOULE FRAICHEMENT OUVERTE,(+ 37°C

9. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = CH_2-CH_2-CH_3), SOLVANT $CDCl_3$ PROVENANT d'une AMPOULE FRAICHEMENT OUVERTE, DÉPOSÉ sur TAMIS MOLECULAIRE 4 Å DURANT 4 JOURS, (+ 37°C)



10. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = CH_2-CH_2-CH_3), SOLVANT $CDCl_3$ PROVENANT d'une AMPOULE FRAICHEMENT OUVERTE, DEPOSE sur TAMIS, (+ 37°C),

11. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = CH_2-CH_2-CH_3), SOLVANT $CDCl_3$ PROVENANT d'UNE AMPOULE FRAICHEMENT OUVERTE, DEPOSE sur TAMIS, avec ADDITION d'une GOUTTE d'ALCOOL METHYLIQUE PUR, (+ 37°C)



12. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = CH_2-CH_2-CH_3), SOLVANT $CDCl_3$ TEL QUEL à - 60°C

13. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = CH_2-CH_2-CH_3), SOLVANT $CDCl_3$ APRES ADDITION de 3 GOUTTES d'ALCOOL METHYLIQUE à -60°C

14. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = CH_2-CH_2-CH_3), SOLVANT $CDCl_3$, sur TAMIS MOLECULAIRE 4 Å après ADDITION d'une GOUTTE d'ALCOOL METHYLIQUE à -60°

" " " " " " après ADDITION de 3 GOUTTES d'ALCOOL METHYLIQUE à -60°

Le dérivé 11 (R = —⬡) fait apparaître le même phénomène d'échange sélectif. 4 spectres sont présentés.

16 - à 37° - spectre enregistré dans les conditions normales
17 - addition d'une goutte d'alcool méthylique

18 - à -60° - spectre enregistré dans les conditions normales
19 - addition d'une goutte d'alcool méthylique

Résultats

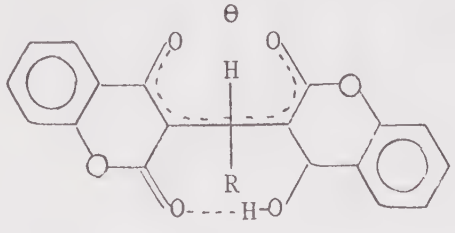
à 37° les 2 OH s'échangent avec 1'OH alcoolique

à -60° seul 1'OH au niveau du site (II) s'échange, 1'autre n'est pas affecté.

Le phénomène d'échange parasite ainsi mis en évidence est réversible quant à son existence et son intensité.

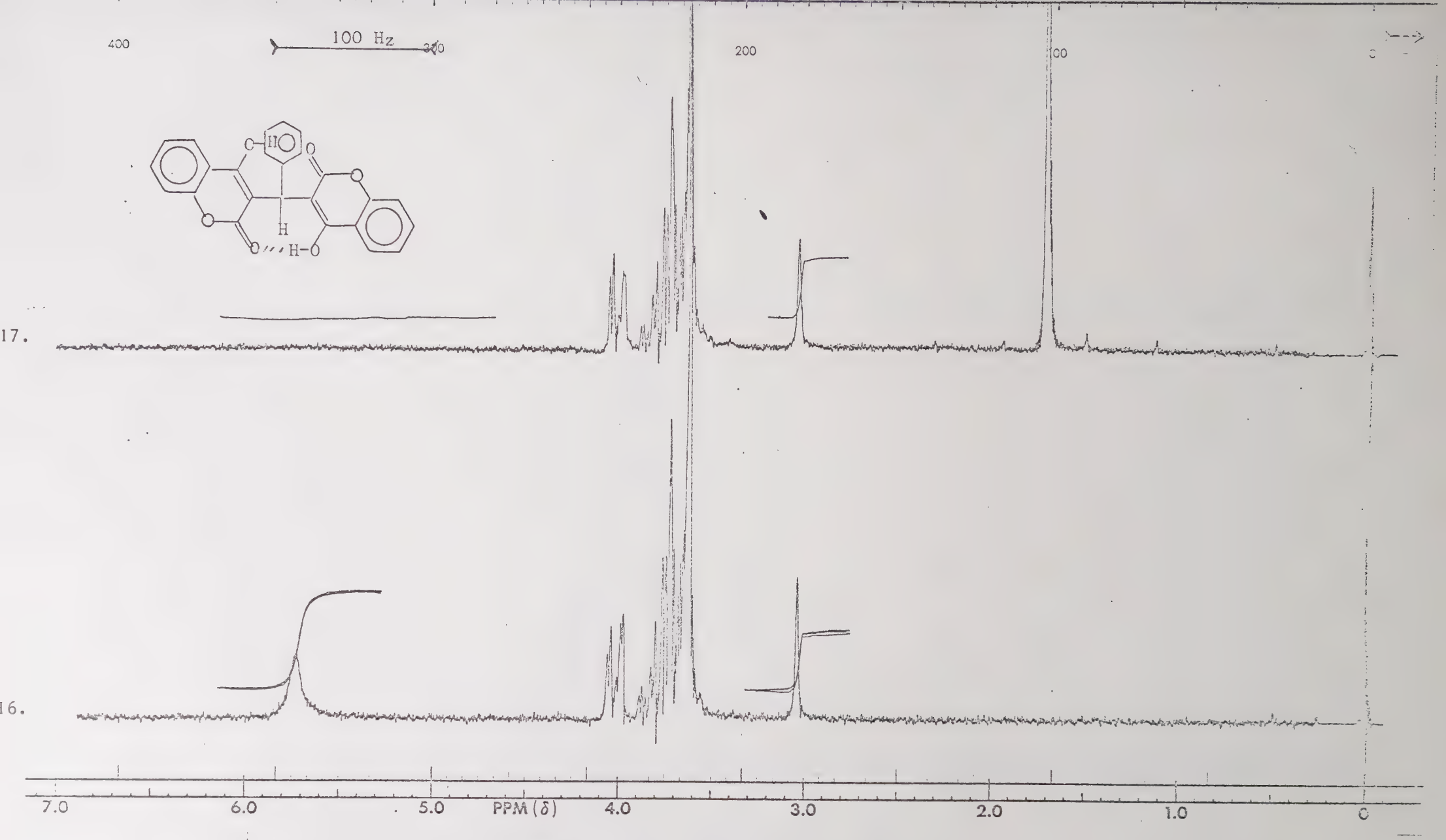
2.4 Propriétés d'échange et pk_a

Ces différences de propriétés d'échange peuvent être mises en rapport avec les valeurs des 2 pk_a des Dicoumarols. D'une manière générale, on remarque une première dissociation facile correspondant à un pk_a compris entre 1 et 5 et une deuxième dissociation plus difficile correspondant à un pk_a compris entre 7 et 10 (tableau 7).(*) Ces valeurs sont comparables à celles de l'acide maléique $pk_{a_1} = 2,22$; $pk_{a_2} = 8,82$. En ce sens, les Dicoumarols se comportent comme des diacides forts. Ces résultats montrent que le mono-anion est très stable et que la deuxième dissociation est plus difficile à atteindre que la première, le mono-anion étant stabilisé par la délocalisation de la charge négative.



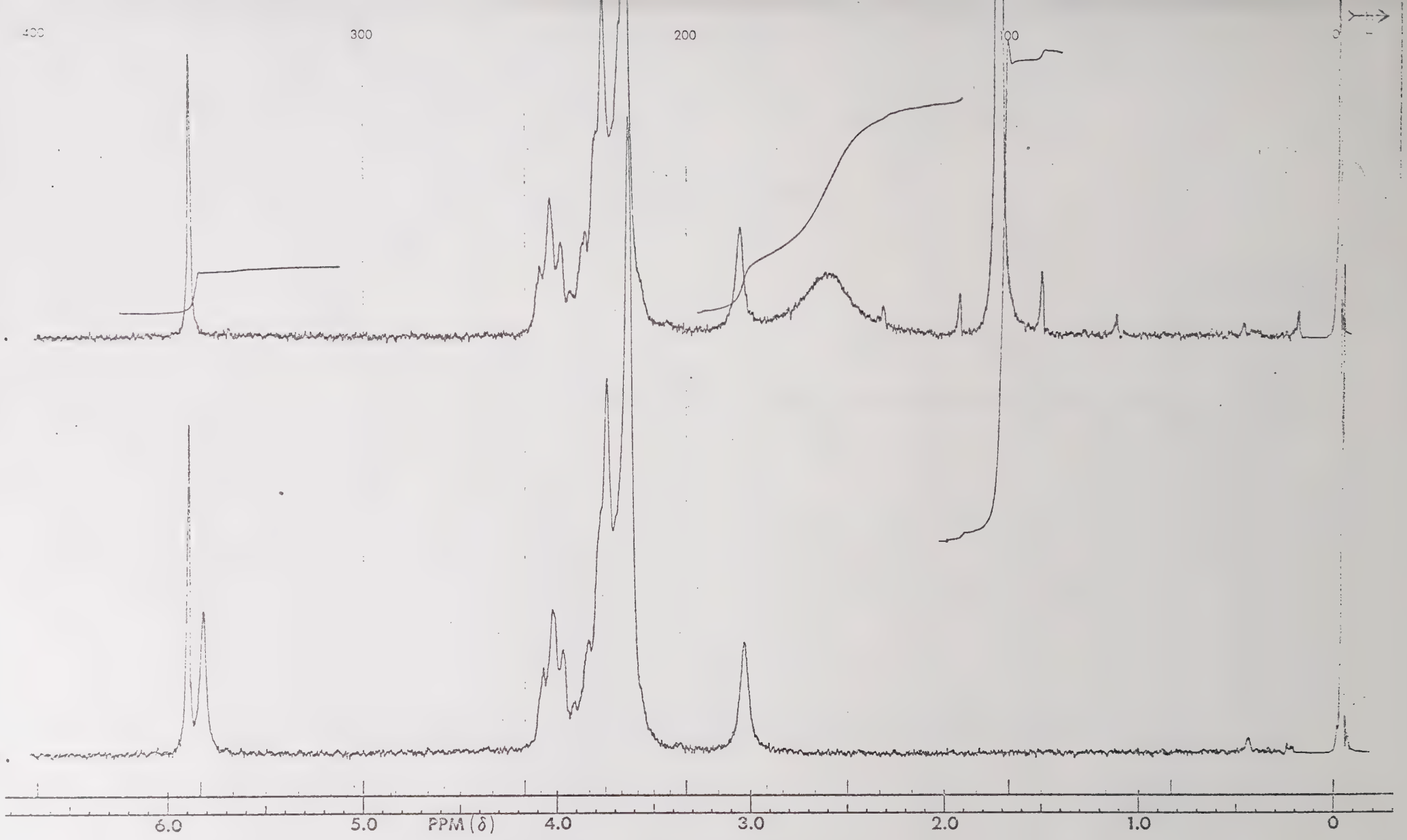
Bien que ceci n'ait pas été démontré, l'on peut penser que par analogie avec les propriétés différenciées d'échange, la première dissociation s'effectue au niveau du proton syn* par rapport au proton tertiaire du pont. Les phénomènes de dissociation et d'échange chimique seraient en fait deux manifestations d'une même propriété.

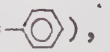
(*) Ces valeurs sont déterminées à partir de la courbe de neutralisation par NaOH 0,1 N obtenue par potentiométrie classique.



16. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = ⬡), SOLVANT $CDCl_3$ (+ 37°)

17. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = ⬡), SOLVANT $CDCl_3$, (+ 37°), après ADDITION d'une GOUTTE d'ALCOOL METHYLIQUE



18. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = ), SOLVANT $CDCl_3$, (-60°)

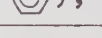
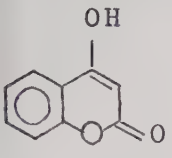
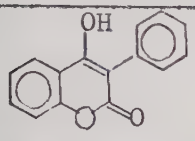
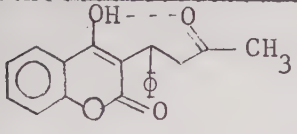
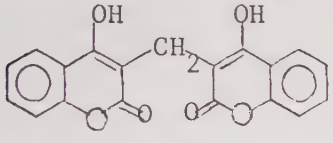
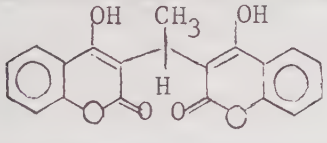
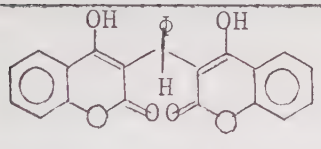
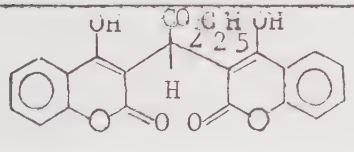
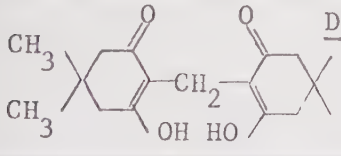
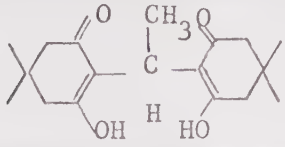
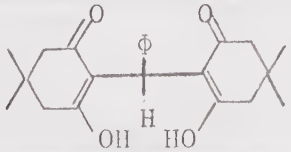
19. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = ), SOLVANT $CDCl_3$ après ADDITION d'une GOUTTE d'ALCOOL METHYLIQUE, (-60°C)

TABLEAU 7

VALEURS des pk_a de DICOUMAROLS, DIMETHONES

et de DERIVES MONOCOUMARINIQUES ANALOGUES

	Pk_{a_1} /21°C	Pk_{a_2} /21°C
	4,20 ± 0,02	-
 58	3,76 ± 0,02	-
 54	5,03 ± 0,04	-
 1	estimation à : 3,7 - 4,1	8,01 ± 0,05
 2	2,40 ± 0,10	9,16 ± 0,04
 11	2,40 ± 0,10	9,11 ± 0,05
 10	< 1,5	7,58 ± 0,03
 DIMETHONES 20	5,31 ± 0,03	10,01 ± 0,05
 21	5,43 ± 0,04	> 13
 24	4,76 ± 0,04	12,2

2.5 Signification de ce phénomène

La présence de ce phénomène d'échange parasite pourrait affecter l'expression des paramètres relatifs à l'échange principal. En fait, il n'en est rien : dans le cas d'un mélange AB, on voit d'après la fig.13 qu'en présence d'une faible fraction de B, la valeur de la fréquence critique est peu modifiée (42).

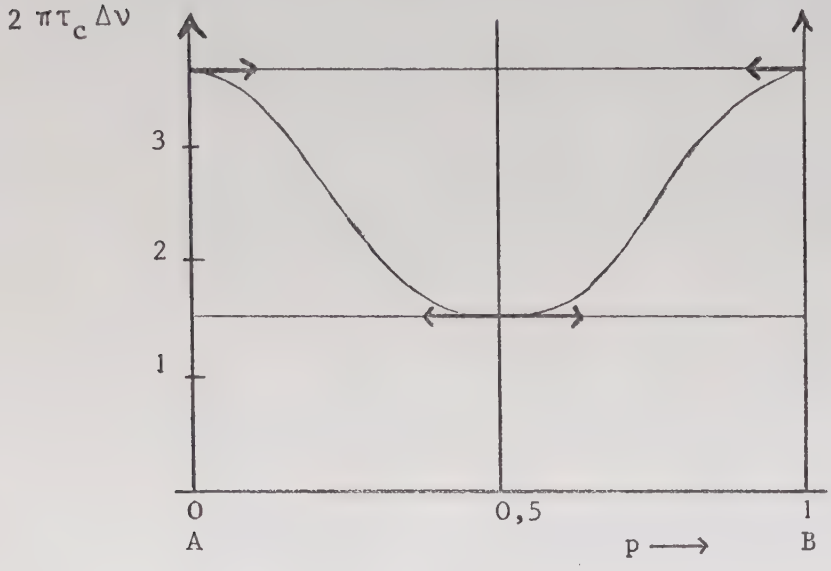


Fig. 13

Variation de la fréquence critique d'échange τ_c dans un mélange de molécules contenant des protons A-B échangeables selon la fraction de protons de B ($\Delta\nu$ étant l'écartement du doublet en l'absence d'échange).

III - MISE en EVIDENCE de l'EXISTENCE de LIAISONS HYDROGENE

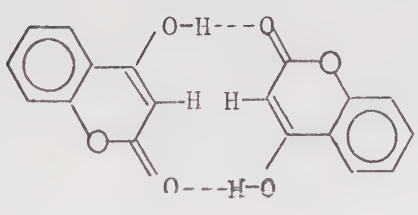
3.1 Mise en évidence de liaisons hydrogène

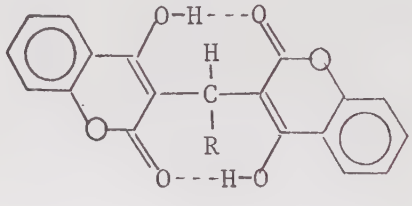
Les observations précédentes suggèrent la présence de 2 liaisons hydrogène intramoléculaires. Les déplacements chimiques des protons énols de 10 à 14 ppm, indépendants de la concentration, sont compatibles avec les résultats obtenus par D.C. NONHEBEL (43) sur les déplacements chimiques des protons énolisés de β-dicétones participant à des pseudo-cycles à 6 centres (44,45).

Par ailleurs, les variations du déplacement chimique en fonction de la température (3 à 6.10^{-3} ppm/°C (tableau 8) sont en accord avec les valeurs données par Müller et Coll. (46-50) pour des protons énoliques liés par liaisons hydrogène (tableau 9) (figure 14).

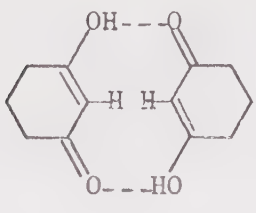
3.2 Appréciation des différences d'intensité des liaisons hydrogène en fonction de R

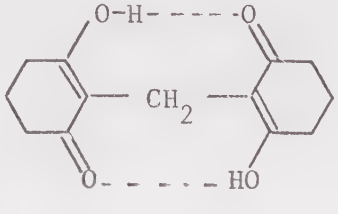
L'intensité de ces liaisons hydrogène peut être appréciée par comparaison entre le déplacement chimique du proton hydroxyle de l'hydroxy-4 coumarine à dilution infinie et les déplacements des hydroxyles des Dicoumarols selon le procédé utilisé par A.L. PORTE et Coll. (51).





Par exemple, à des concentrations importantes (pour lesquelles la formation de dimère est favorisée), la cyclohexanedione-1,3 fournit un signal à 12,3 ppm en solution dans le chloroforme.





Cette valeur est à peu près la même que celle observée pour les protons OH de l'adduit de formaldéhyde et cyclohexanedione-1,3.

TABLEAU 8

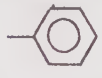
DICOUMAROLS : PENTES des COURBES $\delta_{OH_{ppm}} = f\ (T°C)$ en FONCTION du SUBSTITUANT R (RELATIVES au SIGNAL à CHAMP FAIBLE)

	$\frac{d\delta OH}{dT}$ solvant : chlorobenzène	$\frac{d\delta OH}{dT}$ solvant : chloroforme
	- 10^{-3} ppm/°C	- 10^{-3} ppm/°C
H_3	3,95 "	3,25 "
H_2-CH_3	5,30	-
H_2-CH_2-CH_3	4,66	-
H_2-CH_2-CH_2-CH_3	4,16	-
H < CH_3 / CH_3	3,75	-
O_2CH_2-CH_3	-	3,75
H_2-CH_2-SCH_3	3,08	3,33
H_2-O-CH_3	5,50(*) "	3,83 "
CH_2-C$_6H_5$	4,66	3,11
C$_6H_4$-Cl	-	2,50
C$_6H_4$-Cl	-	2,58
C$_6H_4$-NO_2	-	1,83
N=CH-C$_6H_5$	-	1,15

(*) valeur déterminée à $T > T_c$ à partir du pic coalescé.

TABLEAU 9

DIMETHONES : PENTES des COURBES $\delta_{OH_{ppm}} = f\ (T°C)$ en FONCTION du SUBSTITUANT R (RELATIVES au SIGNAL à CHAMP FAIBLE)

R .	$\frac{d\delta OH}{dT}$ solvant : chloroforme
H	- 10^{-3} ppm/°C
CH_3	3,48 "
CH_2-CH_3	3,52
$CH(CH_3)_2$	3,27
$-C(CH_3)_3$	2,53
	2,78

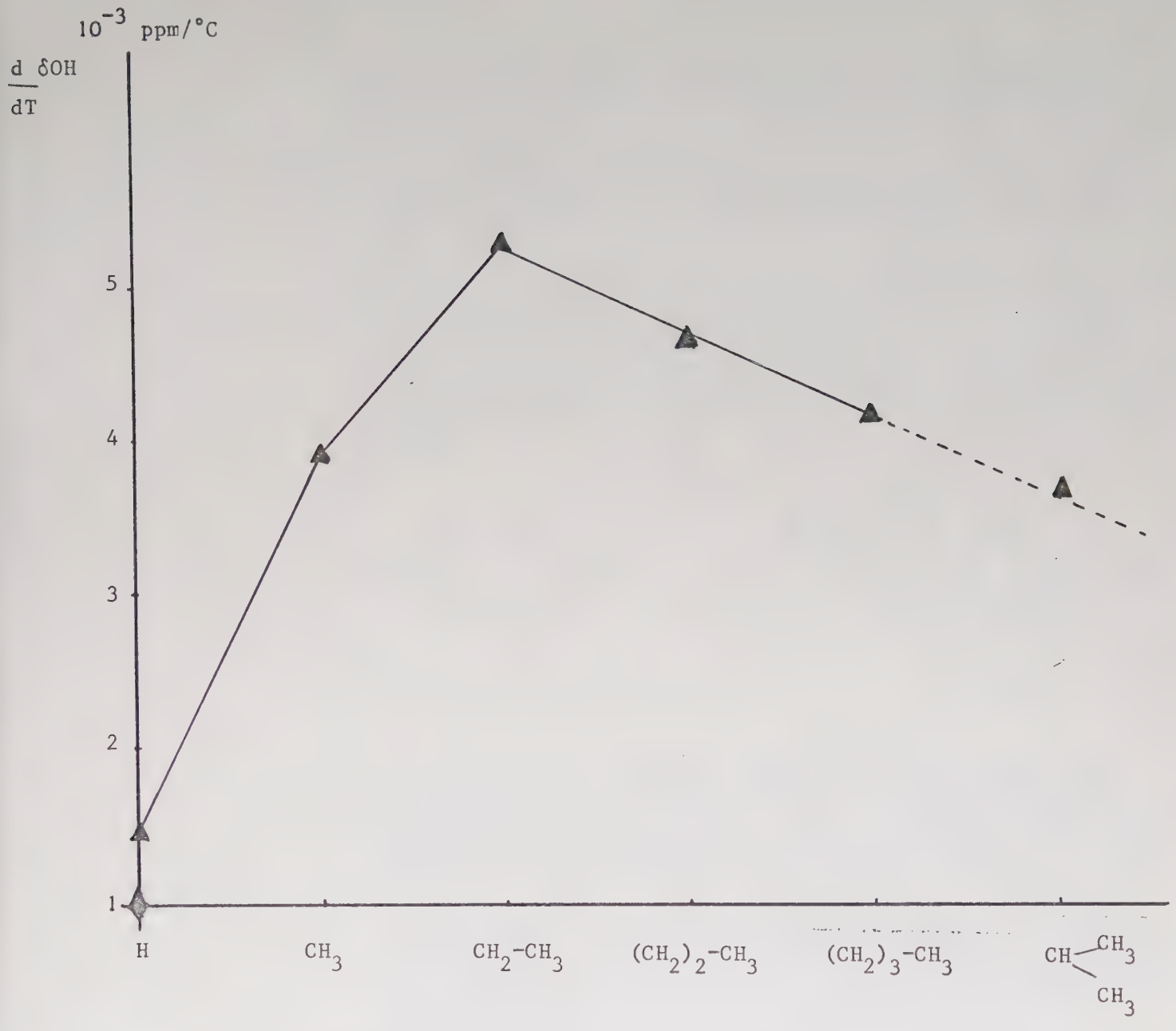
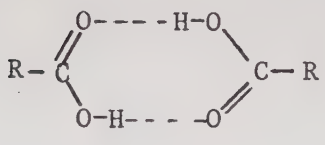


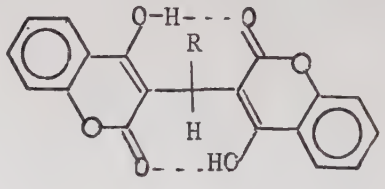
Fig. 14 DIAGRAMME de la PENTE des COURBES δ_{OH} = f (T) en FONCTION de la LONGUEUR de la CHAINE ALIPHATIQUE : SOLVANT CHLOROBENZENE

Cette analogie n'a pu être vérifiée sur le Dicoumarol et l'hydroxy-4 coumarine, étant donné la faible solubilité de ces produits.

Toutefois, il est bien certain que l'interaction d'un substituant R en modifie l'intensité (fonction de la taille du substituant).

Comparés aux dimères de l'hydroxy-4 coumarine, les Dicoumarols sont caractérisés par la suppression de l'interaction entre les protons oléfiniques. Cette interaction peut intervenir pour une valeur d'environ 3 Kcal/mole dans la chaleur de formation de 2 (32, 53) inférieure à la valeur de 14 KCal/mole attendue pour une géométrie voisine de celle des acides carboxyliques dimères.





En ce sens, les Dicoumarols peuvent être considérés comme des dimères contraints dans lesquels le pont R-CH conserve la contiguïté des 2 cycles à 8 centres contenant des liaisons hydrogène tout en permettant la rotation de l'un ou des deux cycles (*).

L'examen comparatif de la pente des droites $\delta_{OH} = f\ (T°C)$ en fonction de R est moins significatif que nous l'avions prévu (tableaux 8 et 9).
Pour les composés à substituant aliphatique [R = CH_3, ..., $(CH_2)_3-CH_3$], on observe un maximum pour R = CH_2-CH_3, (Fig. 14).

Par ailleurs, on remarque la similitude avec les résultats obtenus dans la série des diméthones. Mais il ne semble pas que les valeurs ainsi obtenues puissent être corrélées avec les valeurs des paramètres thermodynamiques d'activation, pas plus qu'avec la température de coalescence T_c ou l'écart limite $\delta\nu_\infty$ des signaux OH.

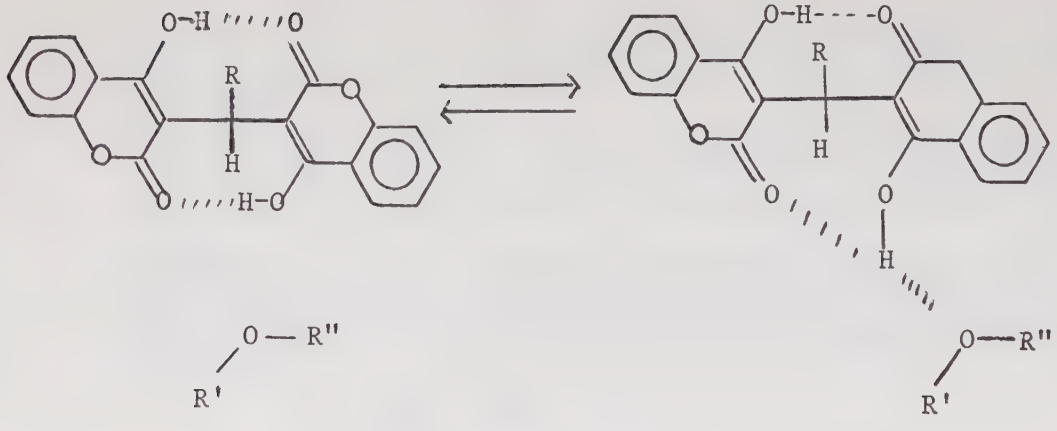
Une constatation commune cependant, l'abaissement de température accroit l'intensité des liaisons hydrogène en augmentant le déblindage des protons liés (augmentation du déplacement chimique jusqu'à 13,5 ppm).

) Ce type de structure bloquée par liaisons hydrogène, déjà classique en BIOCHIMIE MOLECULAIRE, est représenté par le concept de complémentarité de WATSON-CRICK (54). De même, ce type d'association se rencontre fréquemment en pharmacologie moléculaire.

Remarque

L'on a vu précédemment que le proton hydroxyle situé à champ fort était aisément échangeable ; de plus, il participe à une liaison hydrogène intramoléculaire. Ces deux faits semblent contradictoires. Il semble en effet difficilement concevable qu'un proton puisse à la fois participer à une liaison hydrogène relativement forte et s'échapper aisément d'un puits de potentiel. La facilité d'échange intermoléculaire diminuant cependant quand l'intensité de la liaison hydrogène augmente (à basse température).

Il faut concevoir une géométrie propre à faciliter un échange intermoléculaire du type suivant où R'-O-R'' symbolise une molécule accepteur de protons (solvant ou impureté oxygénée) et introduire la notion de liaison hydrogène bifide.



IV - Le PHENOMENE d'ECHANGE OBSERVE est une DOUBLE ROTATION RESTREINTE

L'interprétation des résultats, en terme d'échange, n'est pas univoque à priori. Le processus dynamique intervenant ici peut être représenté par 5 phénomènes d'échanges chimiques et conformationnels :

1 - une double rotation restreinte autour des liaisons du pont CHR

2 - un échange intramoléculaire des protons des 2 OH

3 - un échange intermoléculaire des protons des 2 OH

4 - une tautomérie hydroxycoumarine-hydroxychromone

5 - une tautomérie anneau-chaîne

ou par une combinaison de ceux-ci.

- Le phénomène 3 doit être éliminé car une variation de concentration des solutions analysées ne modifie pas les vitesses d'échange.
- Le phénomène 4 doit être également éliminé d'après le spectre de 1 (un seul signal pour les 2 OH à -60°)(*), le spectre de 2 de structure non symétrique ne fournissant que 2 signaux à -60°C.

- Le phénomène 5 de tautomérie anneau-chaîne (figure 15) n'est pas compatible avec le dénombrement des signaux OH, on en compte deux alors que l'on en attendrait quatre dans cette hypothèse.

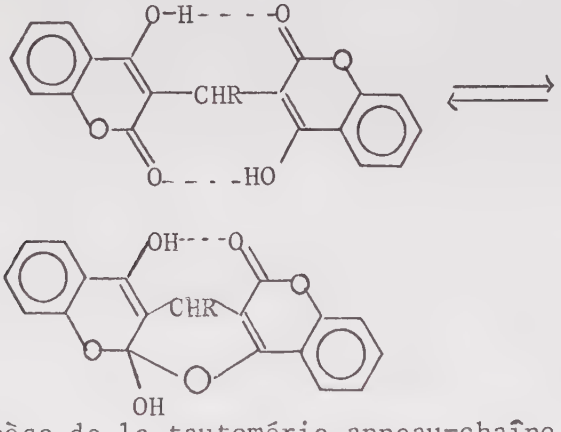


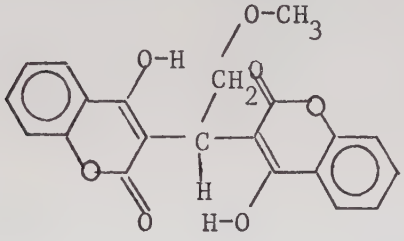
Fig. 15 Hypothèse de la tautomérie anneau-chaîne appliquée aux Dicoumarols

Une combinaison de plusieurs types d'échange est exclue car la variation de δ OH en fonction de la température est une fonction monotone.

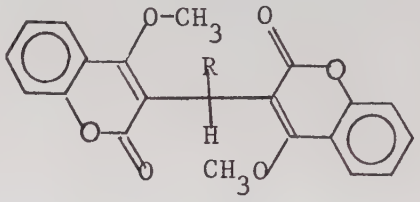
Le phénomène dynamique est donc unique à l'échelle du temps d'observation de la R.M.N. Cela signifie que d'autres phénomènes dynamiques plus lents ou plus rapides peuvent être présents mais ne sont pas détectés.

(*) une justification basée sur des considérations de symétrie en est donnée dans le chapitre III.

La distinction entre 1 et 2 est plus difficile. Il semble illusoire de dissocier les phénomènes 1 et 2, c'est-à-dire de dissocier une rotation interne qui est déjà un échange intramoléculaire avec changement de géométrie de la molécule et un échange intramoléculaire pur sans changement de géométrie. L'image obtenue au moyen du spectre de R.M.N. étant indépendante du processus engagé. Cependant, pour un composé du type 6, les protons méthyléniques devraient être différents (partie AB d'un spectre ABC ou ABX) lorsque 1 et 2 sont lents ou lorsque 1 est lent et 2 est rapide ; ils devraient être équivalents lorsque 1 est rapide et 2 lent ou lorsque 1 et 2 sont rapides.



6



53 R = $COOC_2H_5$

L'étude en fonction de la température des spectres de l'éther méthylique 53 devrait nous permettre d'éliminer artificiellement le phénomène 1. On n'observe aucune modification du signal $-O-CH_3$, (singulet de 6 protons) dans l'intervalle de température étudié (-60, +60°C).

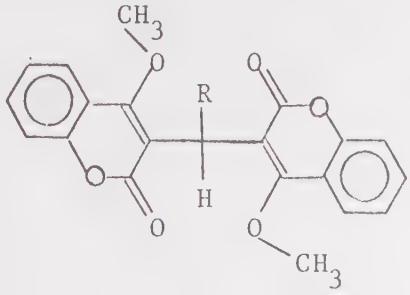
Toutefois, cela ne signifie pas que le phénomène d'échange principal doive être assimilé à un échange intramoléculaire des protons des 2OH car l'introduction des méthyles crée un encombrement stérique tel, que toute rotation, même restreinte, des 2 entités devient impossible (*).

En fait, le phénomène 2 d'échange intramoléculaire des protons des 2 OH correspond à une tautomérie hydroxy-4 coumarine-hydroxy-2 chromone entre les 2 systèmes qui doit induire des modifications de l'aspect du massif de protons aromatiques en fonction de la température. Ce que l'on n'observe pas. Le phénomène étudié est donc une rotation restreinte.

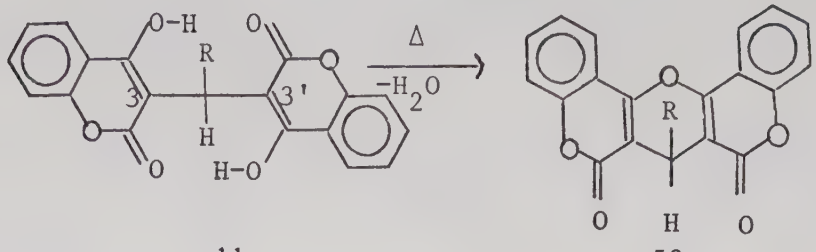
(*) En fait, 2 cas sont possibles selon la conformation relative du groupe $-OCH_3$:

. la rotation est totalement bloquée (53), conformation du type syn

. ou bien n'est plus empêchée, conformation du type anti .



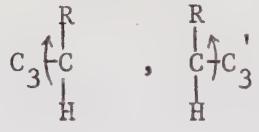
La formation d'anhydride du type 52 à partir des dérivés de la forme Dicoumarol est également en faveur du phénomène d'échange conformationnel par rotation (par ex : R = —⬡)



11 52

L'ambiguïté qui pourrait encore subsister peut être levée en faisant appel à d'autres notions qui sont développées dans les chapitres II (effet OVERHAUSER NUCLEAIRE) et III (Propriétés chirales des Dicoumarols).

On démontre ainsi qu'il s'agit d'une double rotation restreinte des 2 entités hydroxy-4 coumarine autour des liaisons :



analogue au stéréotype "biphényl-like rotation" décrit par T.H. SIDDALL et W.E. STEWART (10).

Cette hypothèse implique l'existence de 4 sites magnétiques préférentiels pour les protons des 2 groupes hydroxyles, correspondant à une stabilisation par liaison hydrogène. Cependant, 2 sites seulement sont distinguables par raison de symétrie dans un milieu achiral (d'où l'identification de 2 signaux OH dans le chloroforme).

V - FACTEURS INFLUENÇANT la HAUTEUR de la BARRIERE de ROTATION

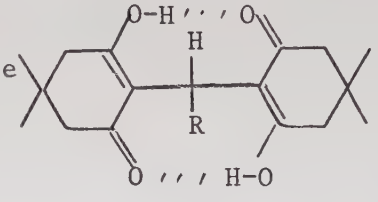
5.1 Nature de l'état de transition

Dans le cadre de notre approche empirique aux barrières de rotation, le problème se pose de savoir si l'état de transition de la rotation interne en question est énolique plutôt que par exemple tétracétonique.

Plusieurs arguments sont en faveur d'un état de transition du type énolique. Utilisant des techniques standard (35) FORSEN et Coll. (19) ont déterminé l'enthalpie d'activation et l'entropie d'activation de la diméthone elle-même (R = H) en solution dans le chlorobenzène :

$\Delta H^{*} = 14,4 \pm 1,5$ KCal/mole

$\Delta S^{*} = 5 \pm 5$ u.e.



Ces valeurs sont en bon accord avec une chaleur de formation de 7 KCal/mole pour chacune des liaisons hydrogène, selon une géométrie proche de celle d'un acide carboxylique dimère (46,47,48) et surtout avec une rupture complète de ces liaisons hydrogène dans l'état de transition.

La correspondance étroite que l'on a établie tout au long de cette étude entre les propriétés dynamiques des Dicoumarols et des Diméthones permet de penser que l'état de transition des Dicoumarols est également énolique et qu'il correspond à une rupture complète des liaisons hydrogène.

Par ailleurs, nous verrons que l'étude de l'influence du solvant sur la barrière de rotation nous conduit également à cette conclusion.

Forme de la barrière de potentiel

Compte-tenu de la conclusion précédente, l'on peut prévoir que la barrière de potentiel a le profil suivant (figure 16). Un angle dièdre de 90° entre les plans de 2 entités hydroxy-4 coumarine correspondant à l'état instable obtenu par torsion à partir de l'état fondamental. L'état fondamental ne correspond évidemment pas à la coplanéité des 2 systèmes coumariniques (par exemple l'angle dièdre formé par les plans des 2 systèmes coumariniques est de 127° pour R = H).

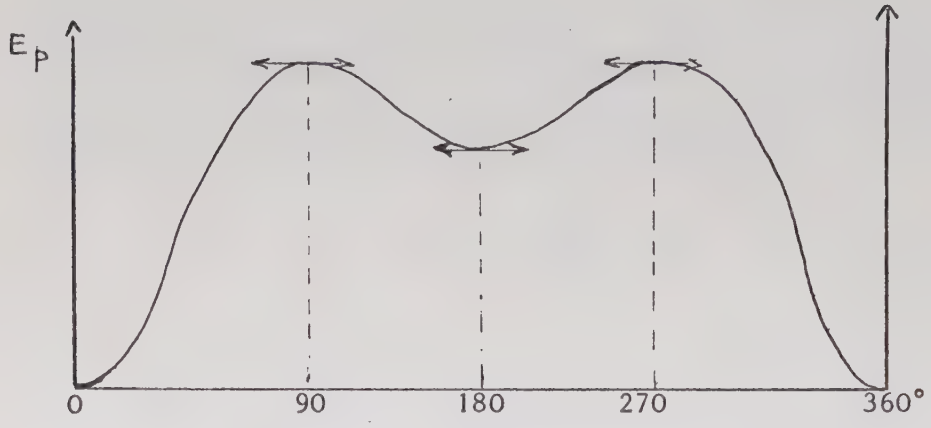


Fig.16 Diagramme d'énergie potentielle de la rotation restreinte des Dicoumarols

5.2 Facteurs stériques

Les barrières de rotation dépendent étroitement de la structure moléculaire et pour cette raison peuvent être utilisées comme moyen permettant de préciser un effet structural. Durant le processus de la rotation, l'angle s'ouvre au moins à 120° lors

● Hydroxy-4 coumarine

Fig. 17 Hypothèse du passage par l'état plan de transition lors de la rotation des entités hydroxy-4 coumarine

du passage par l'état plan de transition (fig. 17).

Par conséquent les facteurs facilitant ou empêchant cette ouverture auront un effet sur la hauteur de la barrière de rotation (55).

Les forces d'attraction non liantes sont trop faibles pour devoir être prises en considération. Par contre, les répulsions non liantes peuvent modifier la facilité d'accès à l'état de transition et être déterminantes.

Ainsi, la présence de substituants volumineux conduit à des répulsions non liantes qui sont plus intenses dans l'état fondamental que dans l'état de transition où ces répulsions sont affaiblies par l'ouverture de l'angle α. L'état fondamental est stabilisé par rapport à l'état de transition et la barrière de rotation est donc élevée ; c'est le cas pour :

Le chlore en position ortho élève la barrière de rotation par rapport au chlore en position para, (l'effet électronique pouvant être considéré comme identique), c'est également le cas d'une chaîne aliphatique ramifiée par rapport à une chaîne linéaire ($R = -CH(CH_3)_2$ et $R = -CH_2-CH_2-CH_3$)

On verra lors des essais de corrélation qu'il existe une relation linéaire entre $\Delta G^{\neq}$ et E_S (Taft).

5.3 Facteurs électroniques, influence des hétéroatomes

L'influence des facteurs électroniques n'a pu être examinée qu'à partir de l'introduction d'hétéroatomes dans la chaîne rattachée au pont :

ex. : $R = -CH_2-OCH_3$

$R = -COOC_2H_5$

$R = -CH_2-CH_2-SCH_3$

Elle se manifeste en stabilisant l'état de transition donc en abaissant la barrière de rotation par rapport aux analogues aliphatiques ($\Delta G^{\neq}$ = 11,52 KCal/mole pour $R = CH_2OCH_3$ et 17,27 KCal/mole pour $R = CH_2-CH_2-CH_3$).

Le cas de $R = CH_2-CH_2-SCH_3$ faisant exception, car l'introduction d'un atome de soufre doit rendre le facteur stérique prépondérant.

($\Delta G^{\neq}$ = 16,74 KCal/mole pour $R = CH_2-CH_2-S-CH_3$).
et 17,35 KCal/mole pour $R = CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$

5.4 Influence du milieu (solvant)

Le passage par l'état de transition plan libère au moins un pont hydrogène et peut donner lieu à l'établissement de liaisons hydrogène solvant-soluté. L'on doit donc s'attendre à observer un abaissement de la barrière de rotation dans les milieux accepteurs de protons (par exemple le D.M.S.O., le D.M.F., etc...) et dans les milieux pouvant donner lieu à transfert de charge (par exemple le benzène).

En fait, cela dépend surtout de la polarité relative de l'état fondamental et de l'état de transition. Si l'état fondamental est plus polaire que l'état de transition, l'accroissement de la polarité du solvant stabilise l'état fondamental et augmente la barrière de rotation.

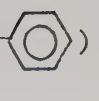
Ainsi, lorsqu'on passe d'un solvant tel que le tétrachloro-1,1-2,2 éthylène pouvant être considéré comme un milieu inerte et isotrope ($\nu=0$) à un solvant accepteur pour lequel l'état de transition est stabilisé. L'effet le plus important est observé avec la pyridine (effet de sel).

Pour les diméthones l'abaissement de la température de coalescence est de 130° et l'abaissement de la barrière de rotation de 7 KCal/mole (19). La stabilisation apportée par l'établissement de liaisonshydrogène proton énolique-solvant suit parallèlement les propriétés d'accepteur du solvant comme le montre le tableau des chaleurs de formation des complexes 1-1 avec le phénol (Tableau 10). Les écarts constatés devant être attribués à des effets stériques, l'héxaméthyl phosphotriamide ne pouvant du fait de l'encombrement atteindre les sites hydroxyles.

De même pour les Dicoumarols, les tableaux 11,12 et 13 permettent de distinguer 2 groupes de solvants : ceux pour lesquels à température ordinaire les signaux OH n'ont pas encore coalescé et ceux pour lesquels les signaux OH ont coalescé et sont très déblindés. Ces derniers sont des accepteurs de protons, ils abaissent la barrière d'énergie (*).

(*) En première approximation, nous ne mettons pas en évidence de relation entre la constante diélectrique du solvant (ε) et son effet sur la barrière d'énergie. Toutefois, pour être précise, la comparaison entre les solvants devrait être faite à une même température car l'on sait que (ε) augmente quant T diminue suivant une fonction du type $\varepsilon = f\ (\frac{1}{T})$.

TABLEAU 10

EFFET de SOLVANT sur la BARRIERE d'ENERGIE de la DIMETHONE (R = CH_2- )

Solvant	$\delta\nu_\infty$	$\nu 1/2$ à T_c	T_c	ΔG^*	ΔH° (56,57)
$CHCl_2$-$CHCl_2$	17,5 (+ 37)	17,6	+ 65	16,9	$\ll 1$
Dioxanne	16,4 (+9,5)	17,2	+ 24,5	15,5	5,0
$(Me_2N)_3PO$	-	31,2	+ 27,5	14,6	-
$(CH_2)_4O$	20,0 (- 35)		+ 3	13,6	5,5
$(CD_3)_2CO$	20,5 (- 52)	20,6	- 10	13,0	4,7
$(CH_3)_2NCHO/CDCl_3$ 2/1	-	44,2	- 51,5	10,5	6,2
$C_5H_5N/CDCl_3$ 2/1	-	34,6	- 57,5	10,3	6,5

$\delta\nu_\infty$: écart limite des signaux des hydroxyles exprimé en Hz (à 60 MHz). Entre parenthèses figure la température à laquelle cet écart à été mesuré

$\nu 1/2$: largeur de bande à mi-hauteur à la température de coalescence exprimée en Hz

T_c : température de coalescence

ΔG^* : enthalpie libre d'activation exprimée en KCal/mole à T_c

ΔH° : chaleur de formation du complexe base-phénol exprimée en KCal/mole

TABLEAU 11

EFFET de SOLVANT sur la BARRIERE d'ENERGIE du DICOUMAROL (R = CH_3)

Solvant	$\delta^{37°}_{OH_1}$	$\delta^{37°}_{OH_2}$	$\Delta H°$ (58)
Benzène	743	699	
Chlorobenzène	732	694	
$CHCl_3$	718	680	
CS_2	726	675	
D.M.F.	690		5
Dioxanne	699		4,4
T.H.F.	700		5,5
H.M.P.T.	801		8,1
Pyridine	824		8,1

δOH : déplacements chimiques des protons OH_1 et OH_2 exprimés en Hz (à 60 MHz)

$\Delta H°$: chaleur de formation du complexe base-phénol exprimée en KCal/mole

TABLEAU 12

EFFET de SOLVANT sur la BARRIERE d'ENERGIE du DICOUMAROL (R = CH_2-CH_2-CH_3)

Solvant	μ (D)	T_c °K	$\delta\nu_\infty$	ΔG^*	δH	δOH_1	δOH_2
T.C.E.	≃ 0	376	44,8	18,2	268	728	683
C_6H_5Cl	1,70	358	46,5	17,2	270	741	695
Thiophène	0,56	355	44,8	17,2	271	751	704
Bromo-2 butane	2,23	352	45,8	17,0	270	730	684
$CDCl_3$	1,02	>336	48,0	16,5(*)	270	724	675
Dioxanne	≃ 0	284	46,0(*)	13,6	270	710	
T.H.F.	1,70	236	46,5	11,2	274	710	
C.E.G.	4,86	< 313	-	-	-	700	
D.M.F.	3,82	< 213	-	-	293	714	
D.M.S.O.	4,03	< 291	-	-	303	760	
H.M.P.T.	4,31	< 243	-	-	311	620	
Pyridine		-	-	-	347		

(*) : valeur extrapolée

μ : moment dipolaire exprimé en DEBYE

T_c : température de coalescence (°K)

$\delta\nu_\infty$: écart limite des signaux des hydroxyles exprimé en Hz (à 60 MHz)

ΔG^* : enthalpie libre d'activation exprimée en KCal/mole à T_c

δH : déplacement chimique du proton du pont en Hz (à 60 MHz)

δOH : déplacement chimique des protons OH_1 et OH_2 exprimé en Hz (à 60 MHz)

TABLEAU 13

EFFET de SOLVANT sur la BARRIERE d'ENERGIE du DICOUMAROL (R = $CH(CH_3)_2$)

Solvant	μ (D)	T_c °K	$\delta\nu_\infty$ Hz	ΔG^*	δH	δOH_1	δOH_2
T.C.E.	≃0	> 393	-	-	244	732	685
C_6H_5Cl	1,70	416,5	-	-	244	747	698
Thiophène	0,56	> 357	-	-	245	749	699
Bromo-2 butane	2,23	-	-	-	-	-	-
$CDCl_3$	1,02	> 333	-	-	244	730	677
Dioxanne	≃0	362	52,1	17,4	244	730	677
T.H.F.	1,70	341	50,1	16,4	-	-	-
C.E.G.	4,86	-	-	-	-	-	-
D.M.F.	3,82	231	50,0	10,9	266	716	
D.M.S.O.	4,03	< 291	-	-	177	684	
H.M.P.T.	4,31	< 243	-	-	294	860	
Pyridine	-	-	-	-	322	-	

(*) : valeur extrapolée

μ : moment dipolaire exprimé en DEBYE

T_c : température de coalescence (°K)

$\delta\nu_\infty$: écart limite des signaux des hydroxyles exprimé en Hz (à 60 MHz)

ΔG^* : enthalpie libre d'activation exprimée en KCal/mole à T_c

δH : déplacement chimique du proton du pont en Hz (à 60 MHz)

δOH : déplacement chimique des protons OH_1 et OH_2 exprimé en Hz (à 60 MHz)

Les différents effets des solvants sur la barrière de rotation permettent de préciser la nature du processus d'échange qu'ils modulent.

L'on a distingué 5 groupes de solvants qui affectent les 3 processus d'échange suivants :

I - double rotation restreinte

II - échange intramoléculaire des protons hydroxyle

III - échange intermoléculaire des protons hydroxyle avec le solvant

Les produits étudiés sont les Dicoumarols (R = $CH_2-CH_2-CH_3$, tabl.12 et R = $CH(CH_3)_2$, tabl.13), (150).

Solvants

1. Tétrachloroéthylène (T.C.E.)
2. Chlorobenzène (C_6H_5Cl), thiophène, bromo-2 butane, deutériochloroforme ($CDCl_3$)
3. Dioxanne, tétrahydrofuranne (T.H.F.)
4. Carbonate d'éthylène glycol (C.E.G.), diméthylformamide (D.M.F.), diméthylsulfoxyde (D.M.S.O.), héxaméthylphosphotriamide (H.M.P.T.)
5. Pyridine

Résultats

C'est dans le tétrachloroéthylène que la barrière d'énergie est la plus élevée (effet donneur d'électron le plus faible).
Le processus III n'est pas décelable.

Le deuxième groupe de solvants est homogène, les barrières d'énergie sont équivalentes (compte-tenu de l'évaluation faite dans le cas du chloroforme).

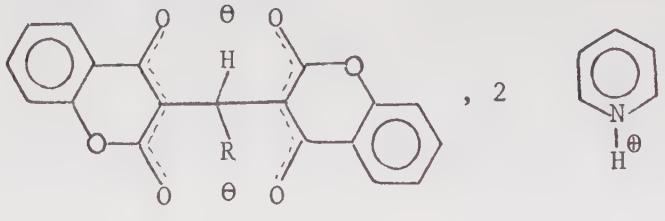
Des liaisons solvant-soluté peuvent être envisagées avec les atomes d'halogène (Cl, Br) ou même avec le thiophène par liaison hydrogène avec l'atome de soufre ou par transfert de charge. Toutefois, les différences attendues pour des liaisons aussi différentes ne sont pas décelées. Le phénomène III n'est donc pas significatif.

Par contre les solvants du troisième groupe abaissent notablement la barrière d'énergie par rapport au T.C.E. (4,6 KCal/mole pour le dioxanne et 7 KCal/mole pour le T.H.F.). Ici le phénomène III d'échange intermoléculaire solvant-soluté est significatif. Il y a donc compétition entre les 3 processus : la molécule est destabilisée et la rotation n'est plus empêchée, ce que traduit la coalescence des signaux OH.

Les solvants du quatrième groupe dont le pouvoir donneur d'élections va croissant dans le sens C.E.G., D.M.F., D.M.S.O., H.M.P.T. (59,60) font coalescer les 2 signaux OH, quelle que soit la température. La solvatation est ici prépondérante et la molécule de Dicoumarol est déstabilisée. La rotation est libre selon la critère de la R.M.N.

La pyridine qui a été classée à part fournit un caractère salin au complexe solvant-soluté (sel de pyridinium-dicoumarol).

On n'observe plus les signaux OH, l'écart entre les massifs correspondant aux protons benzéniques s'accroît, le substituant R est déblindé, la solution se colore en rouge. Il y a formation d'un sel de pyridinium du type suivant :



Remarque

L'introduction des solvants polaires du 4ème groupe (C.E.G., D.M.F., D.M.S.O., H.M.P.T.) permet d'accéder au type d'association solvant-Dicoumarol.

On constate que le déplacement chimique du proton du pont est une fonction linéaire du moment dipolaire du solvant (Figure 19). Cet effet peut trouver une explication. Si les molécules de solvant se disposent sous le toit formé par la molécule (du côté le moins encombré), leurs moments dipolaires sont sensiblement parallèles à la liaison CH du pont, ils induisent dans celle-ci un champ électrique qui déblinde le proton du pont (Figure 20).

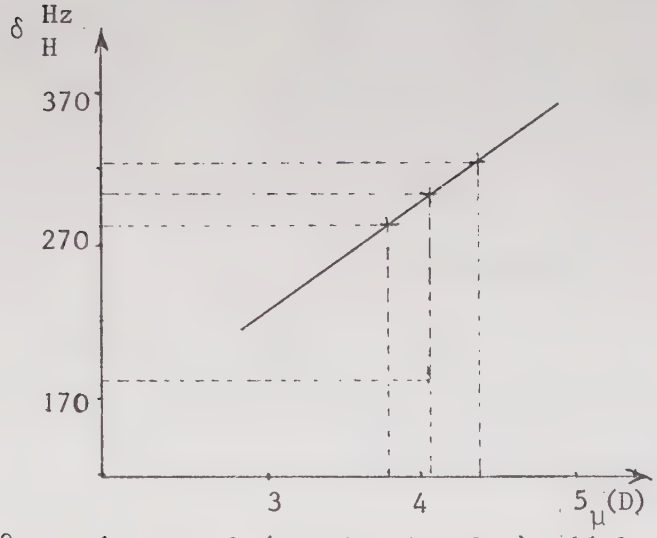


Fig.19 - Dicoumarol (R = CH_2-CH_2-CH_3), déplacement chimique du proton du pont (δ_H) en fonction du moment dipolaire du solvant

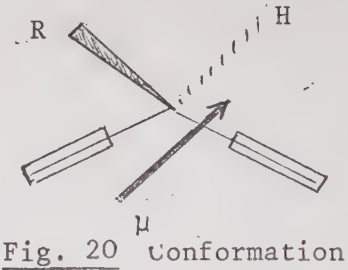


Fig. 20 Conformation des molécules de Dicoumarols et moment dipolaire du solvant

Les résultats obtenus avec l'isobutylidène Dicoumarol (R = $CH\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$) confirment les résultats précédents (tableau 13). Toutefois, l'élévation générale de l'enthalpie libre d'activation (de 3 à 5 KCal/mole) n'a pas toujours permis d'atteindre la température de coalescence T_c.

Cas d'un mélange - Chloroforme/dioxanne

L'addition de quantités croissantes de dioxanne dans une solution chloroformique a pour effet d'abaisser la barrière de rotation : on établit l'existence d'une relation linéaire entre l'enthalpie libre d'activation à la température de coalescence et la fraction molaire de dioxanne ajoutée(tabl. 14, fig. 18).

$$\Delta G^{*}_{T_c} = -K \log x + \Delta G^{\circ}_{T_c}$$

x : fraction molaire de dioxanne

ΔG° : enthalpie libre d'activation du Dicoumarol($R=CH_2-CH_2-CH_3$) dans le dioxanne

K : constante caractéristique du produit en question (Dicoumarol $R = -CH_2-CH_2-CH_3$)

TABLEAU 14

Effet de l'addition de dioxanne (x est la fraction molaire ajoutée) à une solution chloroformique de Dicoumarol ($R = CH_2-CH_2-CH_3$) sur la température de coalescence T_c, l'écart limite des signaux OH $\delta\nu_\infty$ et l'enthalpie libre d'activation.

x	T_c °K	$\delta\nu_\infty$ Hz	$\Delta G^{*}_{T_c}$ KCal/mole
0,161	330	48,9	15,8
0,324	315	48,8	15,1
0,489	303	49,0	14,5
0,658	295	47,5	14,1
0,826	288	46,5	13,8
1	284	46,0	13,6

x : fraction molaire de dioxanne ajouté

T_c : température de coalescence exprimée en °K

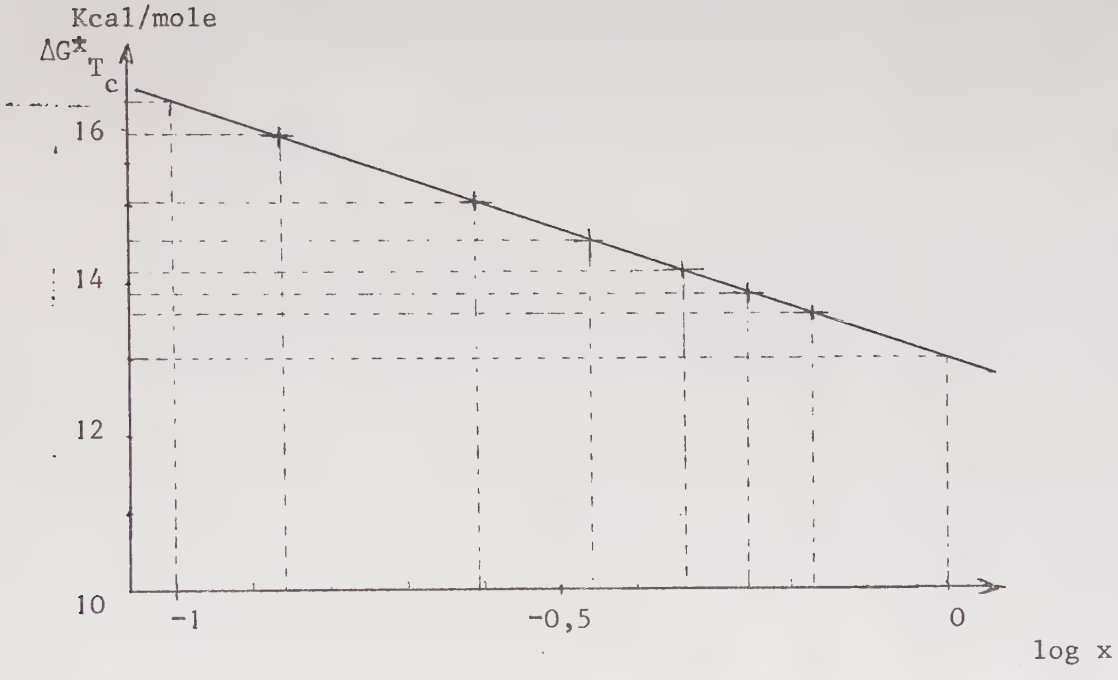
$\delta\nu_\infty$: écart limite des signaux OH exprimé en Hz (à 60 MHz)

$\Delta G^{*}_{T_c}$: enthalpie libre d'activation exprimée en KCal/mole, à T_c

Figure 18

Courbe $\Delta G^{*}_{T_c}$ du Dicoumarol ($R = CH_2-CH_2-CH_3$) en solution dans le chloroforme en fonction du logarithme de la fraction molaire de dioxanne ajouté :

$$\Delta G^{*}_{T_c} = f(\log x)$$



VI - CONCLUSIONS

Dans ce premier chapitre, nous mettons donc en évidence un phénomène d'échange au niveau des protons hydroxyliques des Dicoumarols au moyen d'une étude approfondie de R.M.N. à température variable.

Cet échange peut être modulé selon la nature du substituant R sur le pont méthylène, selon la nature du solvant et selon la nature des impuretés résiduelles présentes dans la solution étudiée. Nous déterminons les paramètres thermodynamiques (ΔG^*, ΔH^*, ΔS^*, E_a) caractérisant l'échange en question, sans préjuger de sa nature, pour une série de 19 Dicoumarols.

Les protons hydroxyliques présentent des propriétés d'échange, avec des protons extérieurs, différentes. En particulier, le proton hydroxylique le plus blindé s'échange plus aisément et plus rapidement que l'autre.

Ces protons hydroxyliques sont liés par des liaisons hydrogène intramoléculaires de force différente pour chacun d'entre eux, dont l'intensité varie en fonction du substituant R. La variation de l'intensité de ces liaisons hydrogène est appréciée en fonction de la température.

L'origine du phénomène d'échange est analysé en fonction de différentes hypothèses possibles mais ne peut être totalement précisée dans ce premier chapitre.

Toutefois, l'influence des facteurs stériques électroniques et l'influence du milieu sur la barrière de potentiel de l'échange ont été étudiées. En particulier, on retient que les solvants à caractère basique abaissent la barrière d'échange.

A D D E N D U M

DETERMINATION RAPIDE des PARAMETRES THERMODYNAMIQUES

F.H. MARQUARDT a signalé récemment une méthode que nous avions déjà tenté d'appliquer (61).

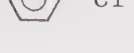
Lorsque plusieurs groupes d'atomes sont susceptibles de donner naissance à plusieurs coalescences de signaux à des températures différentes, il suffit de déterminer avec exactitude ces températures de coalescence T_c et les écarts limites $\Delta\nu_\infty$ puis d'appliquer l'équation d'Eyring :

$$\log \frac{k_c}{T_c} = f\left(\frac{1}{T_c}\right) \quad \text{avec} \quad k_c = \frac{\pi}{\sqrt{2}} \Delta\nu_\infty$$

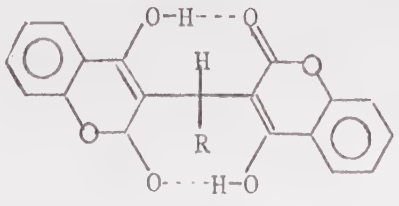
La droite qui passe par ces 2 (ou plusieurs) points permet d'accéder à ΔH^* et ΔS^* sans autre artifice.

La précision obtenue doit être supérieure à celle que l'on obtient par les voies classiques, bien que l'on ne puisse guère espérer obtenir plus de 2 points, car T_c peut être déterminée à 0,5°C près et $\Delta\nu_\infty$ à 0,2 Hz près.

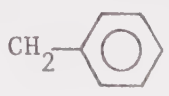
Cette méthode n'est évidemment praticable que dans des cas exceptionnels. Elle nécessite l'accès à 2 températures de coalescence au moins pour un même produit et dans un même solvant. De plus, il faut pouvoir atteindre l'écart limite $\Delta\nu_\infty$ et s'assurer que l'on est en présence du même échange conformationnel.

L'utilisation de solvants complémentaires peut être un bon palliatif dans la mesure où ceux-ci sont suffisamment proches pour ne pas affecter la barrière d'échange (par exemple : $CDCl_3$ et  dans notre cas).

Essai d'application aux Dicoumarols



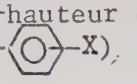
R = CH_2-O-CH_3



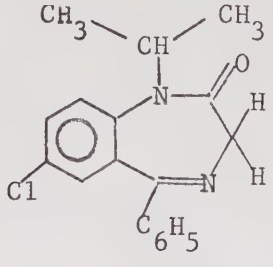
La rotation empêchée doit évidemment affecter d'autres signaux que ceux dus aux hydroxyles. Cet effet est décelable dans certains cas au niveau de R.

Par exemple, on observe une évolution du système de 3 protons du pont ($H-\overset{|}{C}-CH_2-R'$) en fonction de la température. Il y a passage d'un système ABX de simplicité trompeuse(*) à basse température à un système AB_2 à température élevée. Toutefois, dans ce cas à l'inéquivalence intrinsèque se superpose l'inéquivalence au sens du couplage. Par ailleurs, la constante de couplage ne peut être appréciée à valeur fixe.

De même, le multiplet dû au proton aromatique en position 5 évolue en fonction de la température. Mais, ce cas est complexe, étant donné l'ordre de multiplicité (8 ou plus) et les couplages lointains non identifiés.

De même, le proton du pont donne parfois naissance à un signal dont la largeur à mi-hauteur évolue. Le dédoublement n'a pu être atteint (cas où R = ), même en opérant à 100 MHz.

Cette méthode n'était donc pas praticable dans le cas des Dicoumarols. F.H. MARQUARDT n'a d'ailleurs pas été en mesure d'appliquer cette méthode avec les précautions citées plus haut à un cas connu. L'exemple qu'il a mentionné, emprunté aux travaux de P. LINSCHEID et J.M. LEHN (62) sur la benzo-diazepinone ci-dessous n'est pas convaincant.



$\Delta H^{\ddagger}$ = 13,1 KCal/mole (réf. 61)
inversion de cycle

$\Delta H^{\ddagger}$ = 15,7 KCal/mole (réf. 62)
inversion de cycle

Les signaux utilisés sont ceux du méthylène et du groupe isopropyle, bien que rien ne permette d'attribuer la coalescence de ces signaux au même phénomène d'inversion de cycle. (Il y a 2 inversions au niveau des atomes d'azote).

---

*) De l'expression anglo-saxonne "Deceptively simple spectra".

C H A P I T R E II

EFFET OVERHAUSER NUCLEAIRE

I - EFFET OVERHAUSER NUCLEAIRE (E.O.N.)

1.1 Cas général

1.2 Effet OVERHAUSER en présence d'échange

II - APPLICATION de l'EFFET OVERHAUSER NUCLEAIRE aux DICOUMAROLS

2.1 Attribution des signaux OH

2.2 Détermination de distances interatomiques

2.3 Mise en évidence d'un échange chimique parasite

III - REALISATION EXPERIMENTALE

IV - CONCLUSIONS

I - EFFET OVERHAUSER NUCLEAIRE

1.1 Cas général

L'effet OVERHAUSER NUCLEAIRE (E.O.N.), intramoléculaire, permet de tester la proximité spatiale de groupements d'atomes dans l'intervalle des distances : 2,3 Å à 3,2 Å (104,105,106,107,108).

Ce phénomène repose sur les mécanismes de relaxations dipolaires de spins nucléaires.

D'un point de vue général, il s'agit d'une double irradiation par un champ H_2 satisfaisant à la relation :

$$\gamma H_2 T_1 T_2 \simeq 1 \quad (109)$$

γ : rapport gyromagnétique du proton irradié

T_1 : temps de relaxation longitudinale

T_2 : temps de relaxation transversale

qui conduit à un transfert de populations par l'intermédiaire de la relaxation spin-réseau dans des niveaux qui ne sont pas directement reliés à ceux des transitions irradiées et se traduit d'un point de vue pratique par une modification de l'intensité du signal en cause dans ce mécanisme.

Par exemple, la saturation d'une transition due à un proton X peut entraîner des variations d'intensité des transitions dues à d'autres protons, même s'ils ne sont pas couplés scalairement avec X. Il suffit que A et X se relaxent mutuellement.

Ceci se produit d'autant mieux que :

- A et X sont plus proches dans l'espace
- ou qu'ils s'échangent :
  - . soit par échange conformationnel (échange intramoléculaire)
  - . soit par échange chimique (échange intramoléculaire et échange intermoléculaire).

Ces 3 éventualités seront examinées successivement et appliquées directement à notre cas avec succès. On verra que des mesures effectuées avec précaution ne fournissent pas seulement des informations qualitatives (sur le type de conformation) mais aussi quantitatives(105) (appréciation des distances entre protons se relaxant mutuellement).

1.2 Effet OVERHAUSER en présence d'échange

Jusqu'à présent, la plupart des mesures d'E.O.N avaient été effectuées sur des molécules compactes à structure rigide et il était admis que des mesures effectuées à partir de protons échangeables dont les temps de vie et de relaxation étaient du même ordre n'avaient pas de signification (110). BASSELIER et Coll (111) ont établi les relations des rapports d'accroissement à partir des équations générales de BLOCH modifiées par SOLOMON, du traitement quantitatif de l'E.O.N.

Nous en rappelons les conclusions qui s'appliquent à notre cas, étant en présence d'un spin qui s'échange entre 2 sites :

a) - si le temps de vie du spin dans un site est long devant le temps de relaxation dans ce site, l'équilibre thermique est atteint séparément pour chaque site et l'on peut dire que l'échange n'a aucune influence sur les accroissements OVERHAUSER.

b) - si au contraire, le temps de vie est court devant le temps de relaxation (sans toutefois que les raies du spectre soit coalescées), les aimantations se transmettent d'un site à l'autre et le même accroissement OVERHAUSER est observé sur toutes les raies. L'effet OVERHAUSER est alors non sélectif et ne peut plus être appliqué à l'étude des conformations correspondant à chaque site.

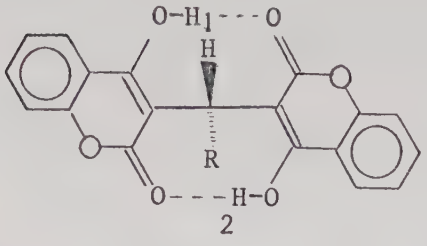
c) - dans le domaine intermédiaire cependant, où les temps de vie sont du même ordre que les temps de relaxation, les transferts d'aimantation entre sites ne sont pas complets et des conclusions peuvent être déduites des expériences OVERHAUSER(9) .

---

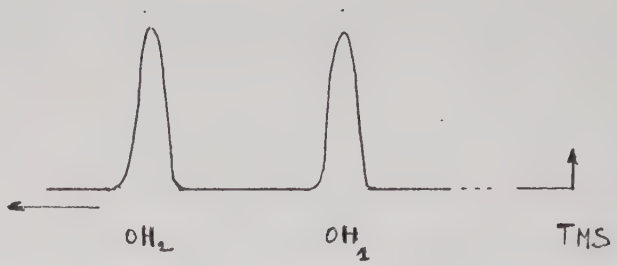
qualitatives uniquement

II - APPLICATIONS aux DICOUMAROLS

2.1 Attribution des signaux OH dans le cas des DICOUMAROLS substitués au niveau du pont

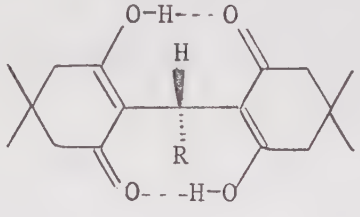


2



On a vu précédemment qu'à basse température les OH donnaient naissance à 2 signaux d'égale intensité dont l'attribution n'avait pu être effectuée (OH_1 du côté de H ou du côté de R ?) (ou bien OH_1 et R syn ou anti).

Un essai d'analyse en terme d'interaction à distance, d'effet stérique du substituant R, d'anisotropie, etc... est aléatoire si l'on en juge par les conclusions de FORSEN et Coll. (19) dans leur étude des DIMETHONES. Ils attribuèrent le signal à haut champ au proton proche de R ce qui somme toute était logique et convaincant(*).



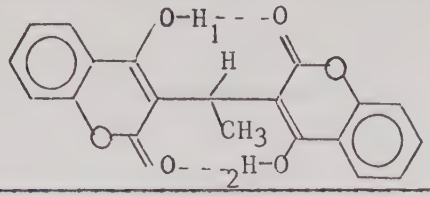
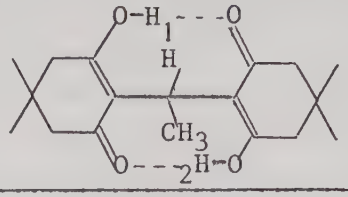
En fait, l'attribution doit être inversée : le signal déplacé vers les bas champs est en position syn par rapport à R et l'interprétation est univoque (Tableaux 15),
(spectre de R.M.N. 20, Dicoumarol R = CH_3)
(Spectre de R.M.N. 21, Diméthone R = CH_3).

---

es auteurs avaient pourtant utilisé le E.O.N. pour renforcer leurs conclusions. Il semble u'ils n'aient pas tenu compte du paramètre essentiel dans cette affaire, la température. elle-ci n'est pas précisée, pas plus d'ailleurs que la température de coalescence des omposés étudiés.

TABLEAU 15$_1$

ATTRIBUTION des SIGNAUX des HYDROXYLES (OH_1 et OH_2) par EFFET OVERHAUSER NUCLEAIRE : CAS du DICOUMAROL ($R = CH_3$) et de la DIMETHONE ($R = CH_3$)

à -55°C (*) dans $CDCl_3$					
	DICOUMAROL ($R = CH_3$)		DIMETHONE ($R = CH_3$)		
$\omega_{irrad.}$ ppm	OH_2 E.O.N. observé	OH_1 E.O.N. observé	$\omega_{irrad.}$ ppm	OH_2 E.O.N. observé	OH_1 E.O.N. observé
1,87 (méthyle)	+ 25 %	- 8 %	1,52 (méthyle)	+ 26 %	- 6 %
4,72 (H. tertiaire)	+ 14 %	+ 49 %	4,16 (H. tertiaire)	- 10 %	0 %
3,00	0 %	0 %	3,00	0 %	0 %

Les effets observés vont donc dans le même sens pour les DICOUMAROLS substitués et les DIMETHONES du même type.

*) En dehors de sa contribution au phénomène d'échange, la température n'intervient pas ent tant que telle dans l'expression de l'intensité de l'EON.

TABLEAU 15_2

AUTRES RESULTATS d'EFFET OVERHAUSER
NUCLEAIRE OBTENUS à PARTIR des DICOUMAROLS (Solvant : $CDCl_3$)

R	Température	$\omega_{irrad.}$ ppm (H. tertiaire)	OH_2 E.O.N. observé	OH_1 E.O.N. observé
CH_2-CH_3	-30°C	4,31	+ 3 %	+ 43 %
$CH_2-CH_2-CH_3$	-30°C	4,43	- 5 %	+ 22 %
$CH(CH_3)_2$	-30°C	3,92	0	+ 16 %
$CH(CH_3)_2$	+30°C	3,94	0	+ 16 %

Notons : - que l'attribution précédente est confirmée

- que l'intensité de l'E.O.N. décroit en fonction de la taille de R

- que l'E.O.N. maximum est obtenu dès la température ordinaire pour

$R = CH(CH_3)_2$ car l'échange conformationnel est suffisamment lent

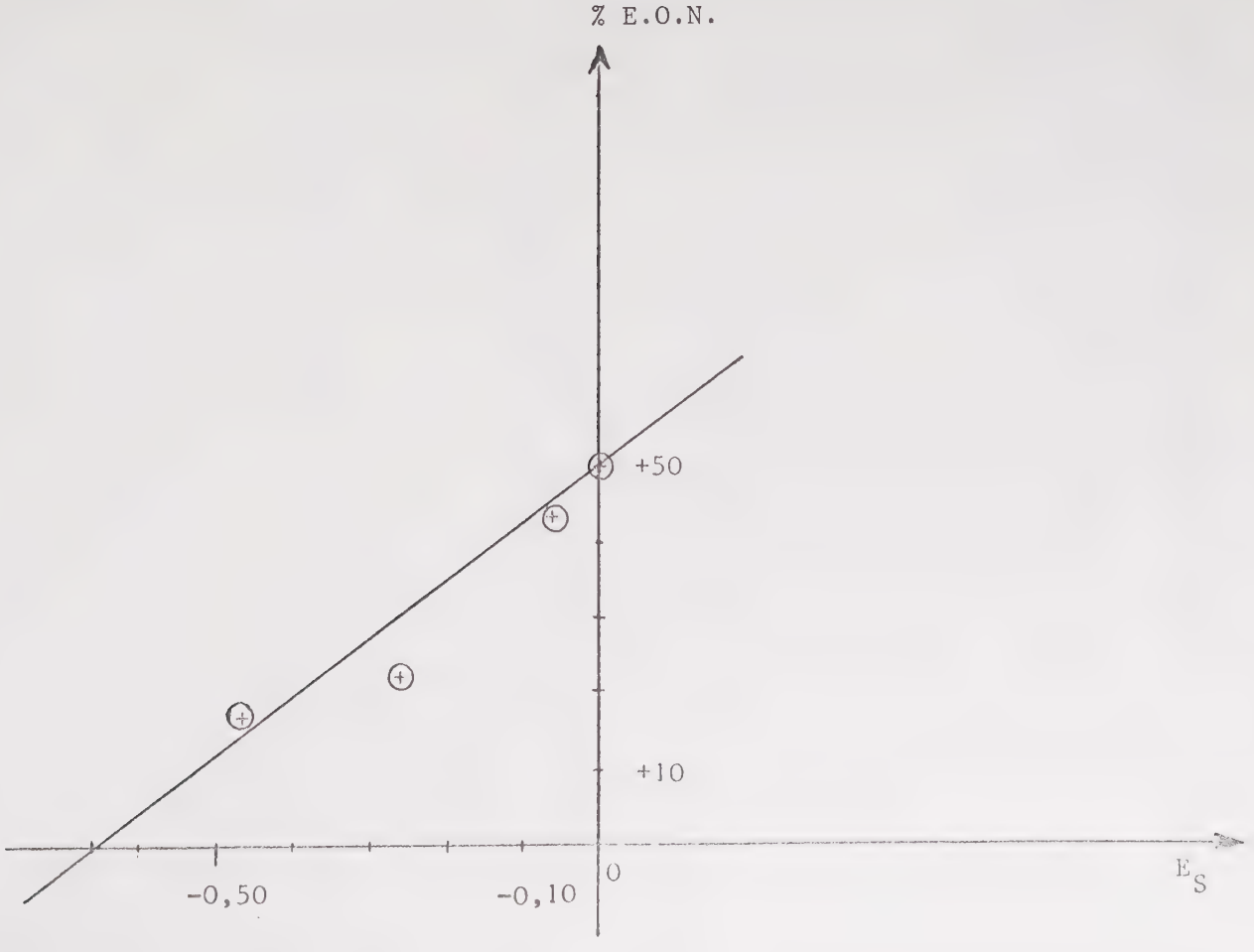
à cette température.

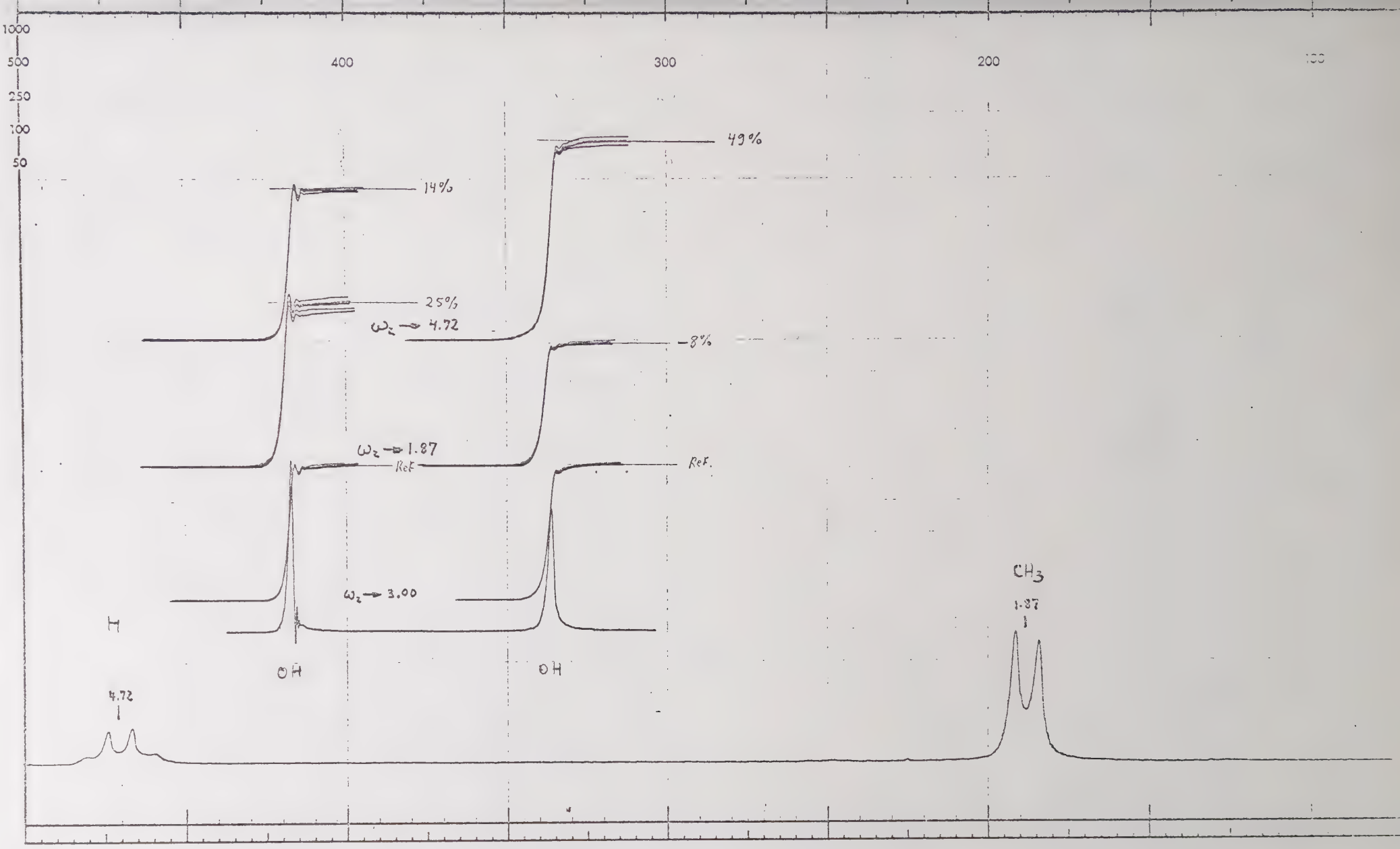
TABLEAU 15_3

RELATION ENTRE EFFET OVERHAUSER NUCLEAIRE et PARAMETRE STERIQUE de TAFT (E_S) pour R ALIPHATIQUE dans la SERIE des DICOUMAROLS SUBSTITUES au NIVEAU du PONT

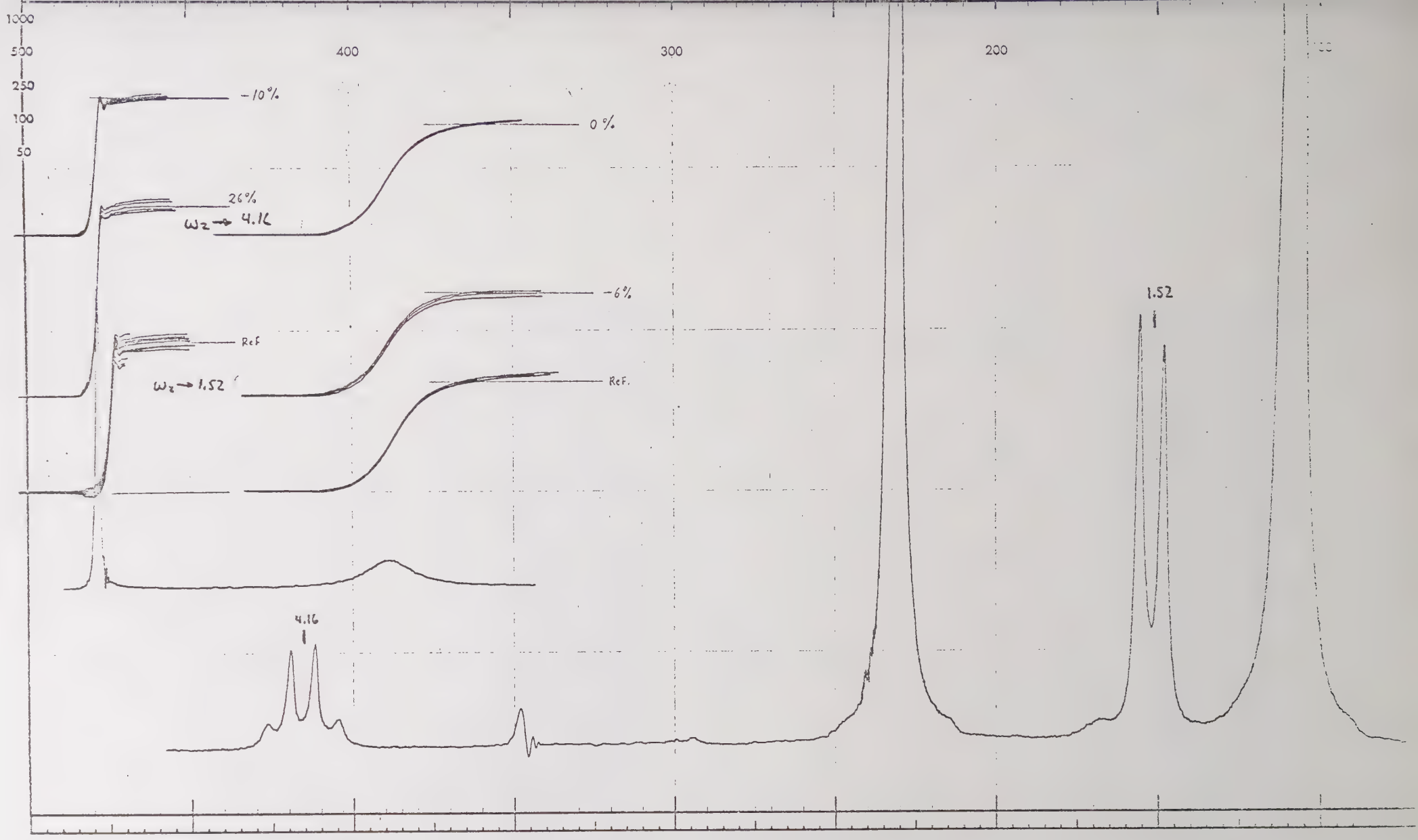
R	E_S	% E.O.N.
CH_3	0	+ 49
CH_2-CH_3	-0,07	+ 43
$CH_2-CH_2-CH_3$	- 0,36	+ 22
$CH(CH_3)_2$	- 0,47	+ 16

$$\% \text{ E.O.N.} = 73,5\ E_S + 49$$





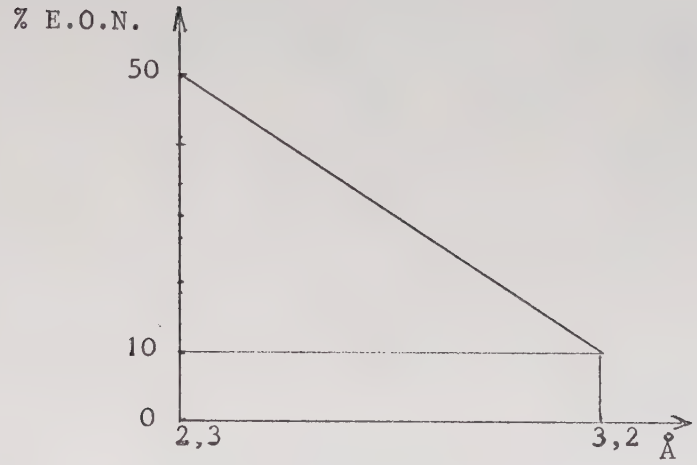
20. MESURES d'EFFET OVERHAUSER NUCLEAIRE sur le DICOUMAROL (R = CH_3), SOLVANT $CDCl_3$, (-55°C) à PARTIR des SIGNAUX OH

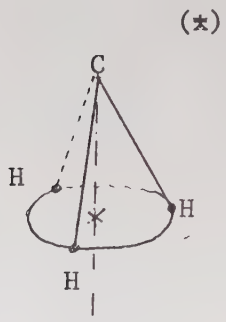


21. MESURES d'EFFET OVERHAUSER NUCLEAIRE sur la DIMETHONE (R = CH_3), SOLVANT $CDCl_3$, (-55°C) à PARTIR des SIGNAUX OH

2.2 Détermination des distances interatomiques

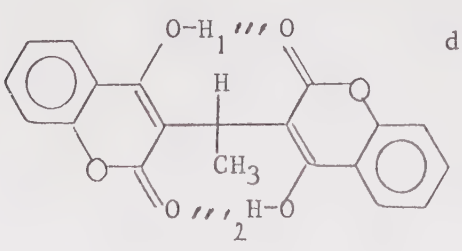
R.A. BELL et J.K. SAUNDERS ont révélé l'existence d'une relation linéaire entre les logarithmes des distances entre protons et l'E.O.N. observé. Cette relation s'applique aux systèmes rigides ou en échange conformationnel lent (cas présent à -55°C pour R = CH_3) (105).





L'intérêt de la détermination de distances interatomiques en solution par E.O.N. est considérable. Cette méthode va bien au-delà des possibilités qu'offre la détermination des moments dipolaires en solution. Elle permet de préciser dans certains cas la validité ou non de l'extrapolation qui consiste à considérer que la conformation déterminée par RX à l'état cristallin est la même qu'en solution. On sait que cette analogie souvent vérifiée (113) présente des exceptions (117).

Application au Dicoumarol (R = CH_3) : évaluation des distances interatomiques



distance $H-(H_1-O) \equiv 2{,}31$ Å (**)

$(CH_3)-(H_2-O) \equiv 2{,}73$ Å

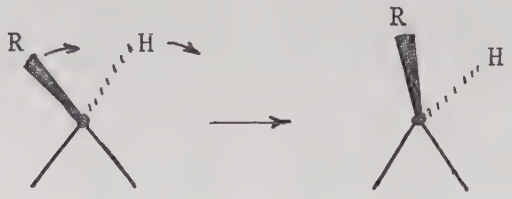
La distance $H-CH_3$ correspond à la distance [H- point d'intersection de l'axe du cône ainsi décrit et du plan qui passe par les 3 atomes d'hydrogène].

) $O-(H-O) \equiv 2{,}6$ Å pour le Dicoumarol lui-même (R = H), (9)

Ces résultats permettent de définir plus précisément les déformations moléculaires provoquées par l'introduction du substituant R au niveau du pont, ces déformations étant amplifiées lorsque l'on passe de R = CH_3 à R = $CH\begin{<}{CH_3}{CH_3}$.

On observe :

a) - une torsion du pont CHR dans la direction de OH_1



b) - une diminution de la valeur de l'angle $\begin{<}{C}{H}{R}$

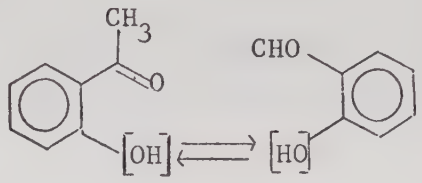
c) - une augmentation de la distance $OH_1 \ldots O = C\begin{<}{}{}$

d) - une diminution de la distance $OH_2 \ldots O = C\begin{<}{}{}$

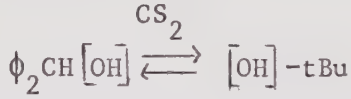
2.3 Echange chimique parasite avec des traces d'eau résiduelle

Nous avons déjà constaté l'influence de traces d'eau sur la nature spécifique de l'échange conformationnel dans le précédent chapitre (déformation de la courbe $\delta OH = f(T)$ et modification de $\Delta\nu$ 1/2). L'E.O.N. permet d'accéder au phénomène dynamique d'échange lui-même.

HOFFMAN et FORSEN (115, 116, 117) étudié quantitativement l'échange des protons alcooliques dans un mélange d'orthohydroxyacétophénone et d'aldéhyde salicylique.



FUNG et STOLOW (118, 119) ont mis en évidence l'échange des protons alcooliques dans un mélange de diphényl-méthanol et de tertiobutanol en solution dans le sulfure de carbone.



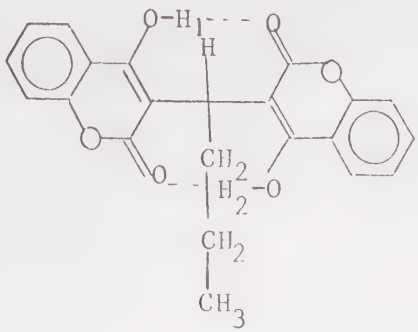
Nous mettons en évidence :

a) - l'existence de traces d'eau dans des solutions normales de deutérochloroforme

b) - l'existence d'un échange spécifique de l'un des 2 protons hydroxyliques avec l'eau résiduelle.

Résultats : les spectres de R.M.N. sont enregistrés à température normale (37°C) dans $CDCl_3$ (10 % m/v)

Cas de



Spectre de R.M.N. 22 A) - Solution de Dicoumarol (R = CH_2-CH_2-CH_3) + 1 goutte d'eau

a) - la position du pic H_2O est repérée à 4,70 ppm

Spectre de R.M.N. 23, 24 b) - irradiation du pic H_2O à 4,70 ppm

On compare les intensités d'intégration de (OH_1 + OH_2) par rapport à (CH_2). Après irradiation, (OH_1+ OH_2)<(CH_2), et (OH_1)<(OH_2)

Spectre de R.M.N. 25 c) - on vérifie qu'en présence d'eau, l'irradiation de OH_1

. entraîne la disparition du signal OH_2

. provoque une diminution de l'intensité d'intégration de H_2O

l'irradiation de OH_2

. entraîne la disparition du signal OH_1

. provoque une diminution de l'intensité d'intégration de H_2O.

Spectre de R.M.N. 26 B) - La solution brute utilisée est la même que précédemment (sans addition d'une goutte d'eau).

Spectre de R.M.N. 27 a) - on irradie à 4,70 ppm, position de H_2O repérée précédemment bien qu'aucun signal dû à H_2O ne soit décelable

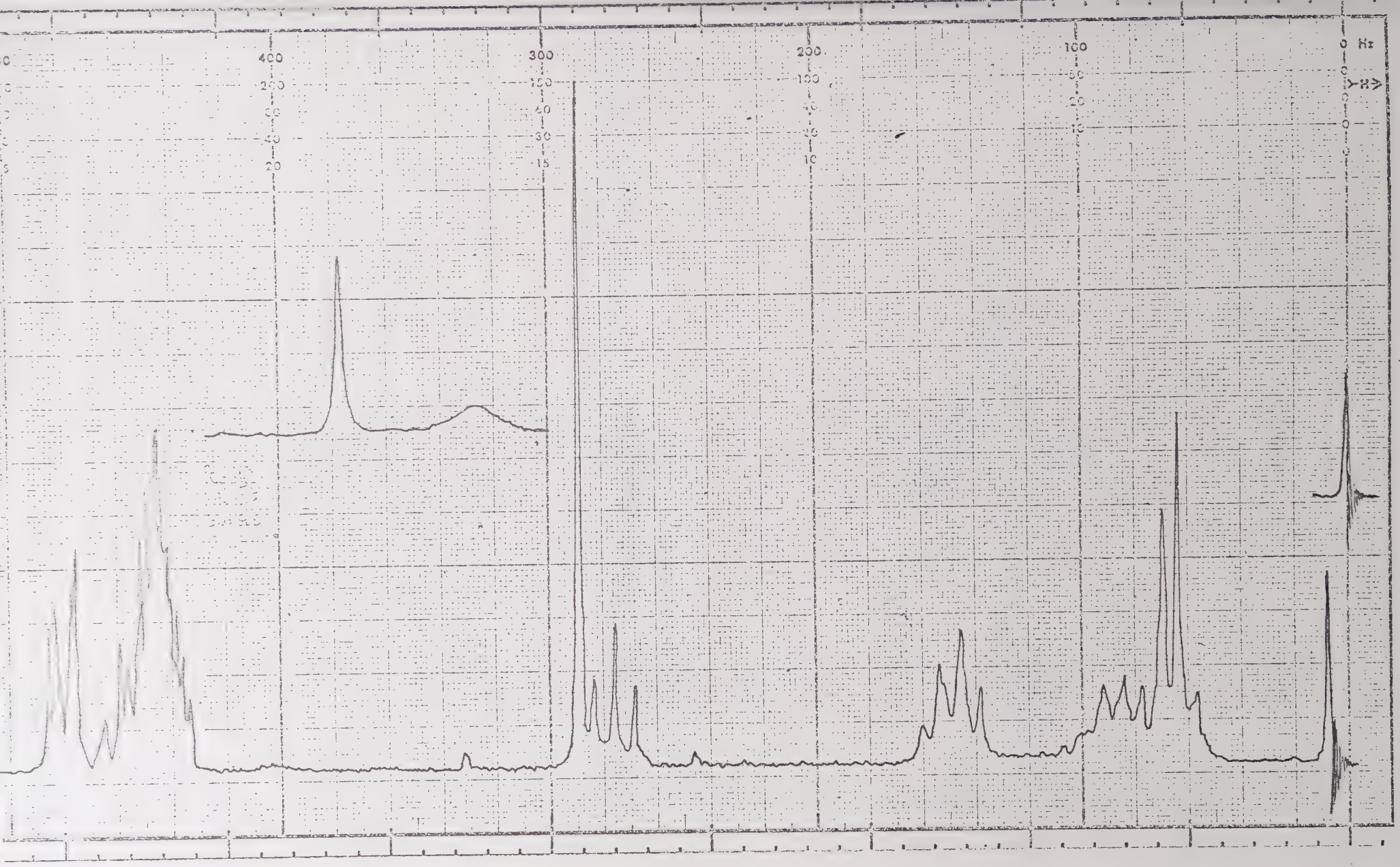
intensité d'intégration (OH_1 + OH_2) = (CH_2).

Spectre de R.M.N. 28 b) - on irradie à 1,55 ppm bien qu'aucun signal ne soit décelé à cette position

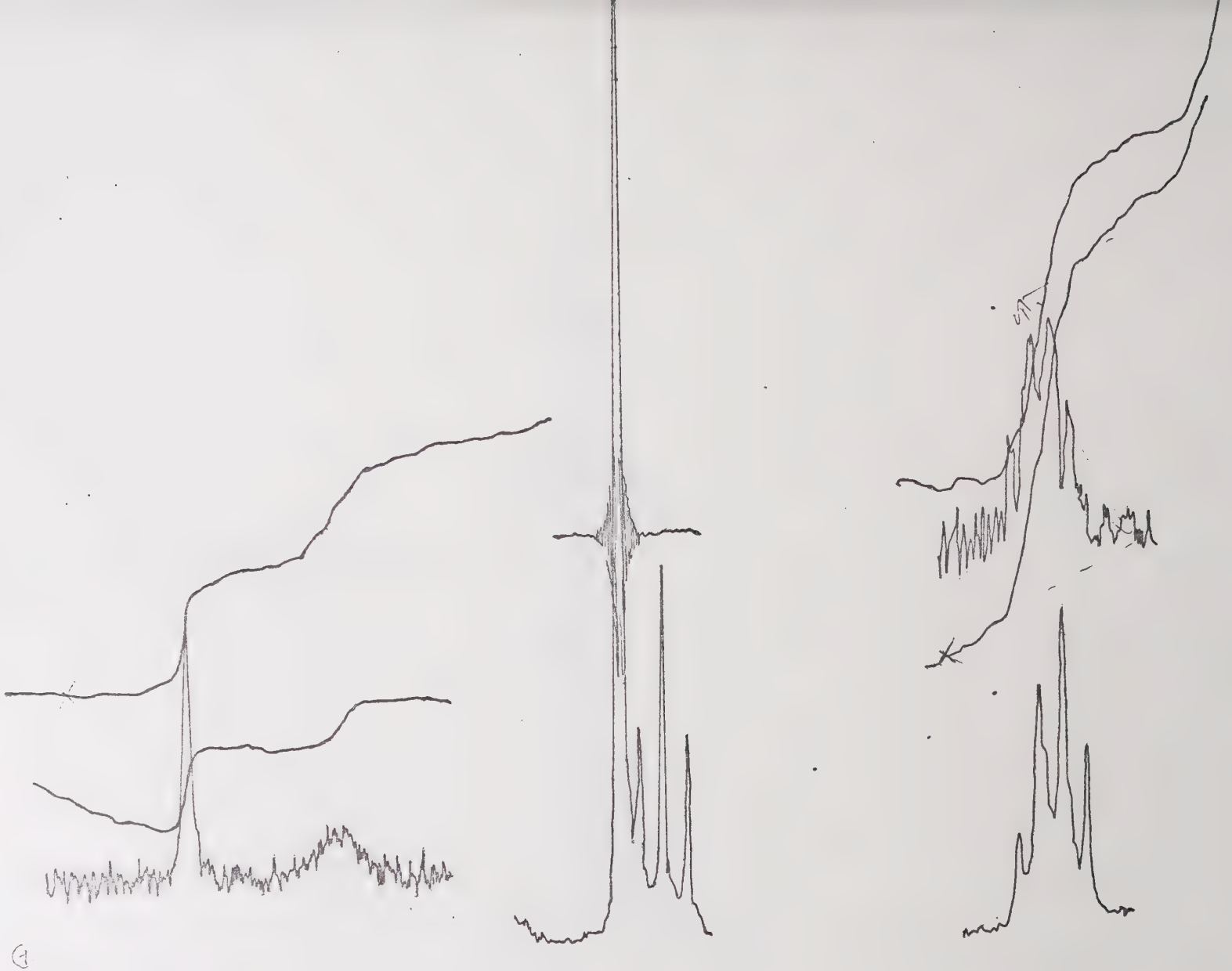
intensité d'intégration (OH_1 + OH_2) < (CH_2), la diminution est de 30 %. Les 2 signaux OH sont affectés de la même diminution d'intensité.

Spectre de R.M.N. 29 c) - on irradie à 3 ppm bien qu'aucun signal ne soit non plus décelé à cette position

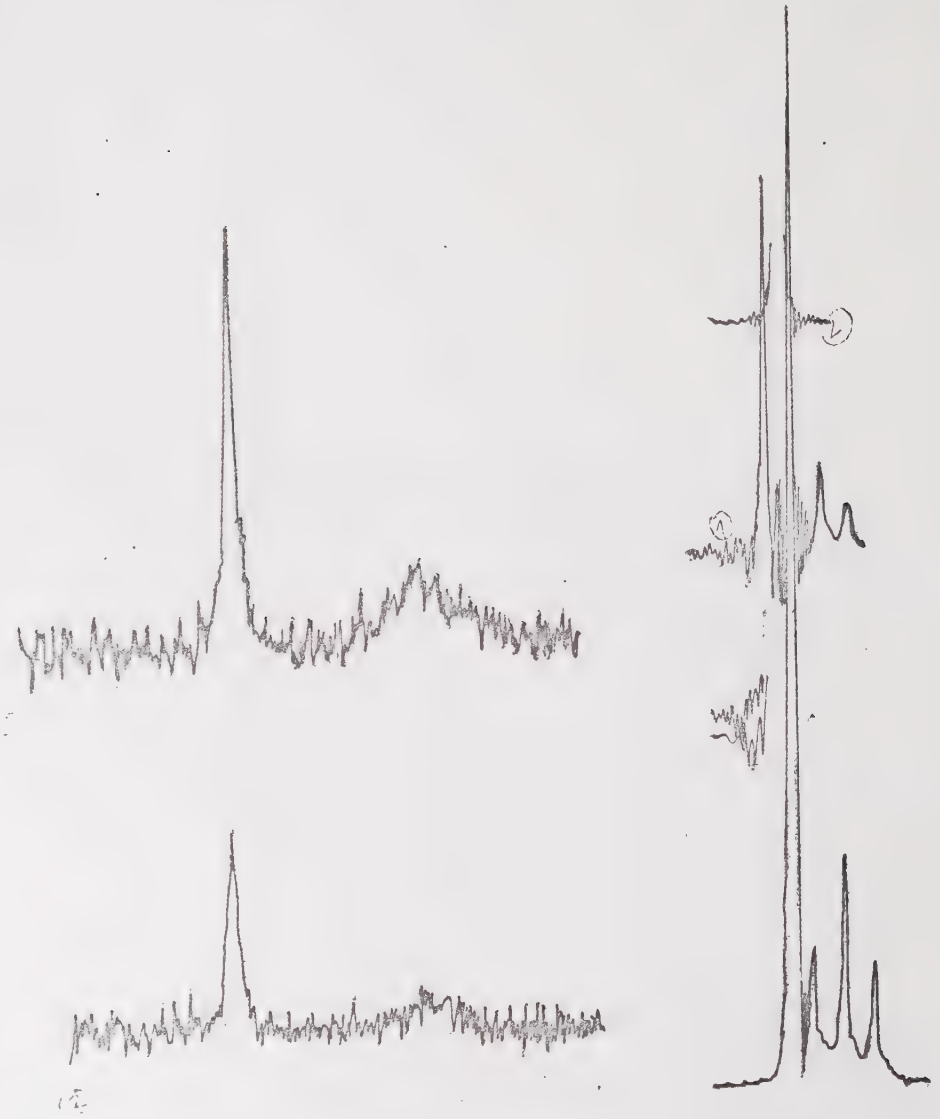
intensité d'intégration (OH_1 + OH_2) $\simeq$ (CH_2).



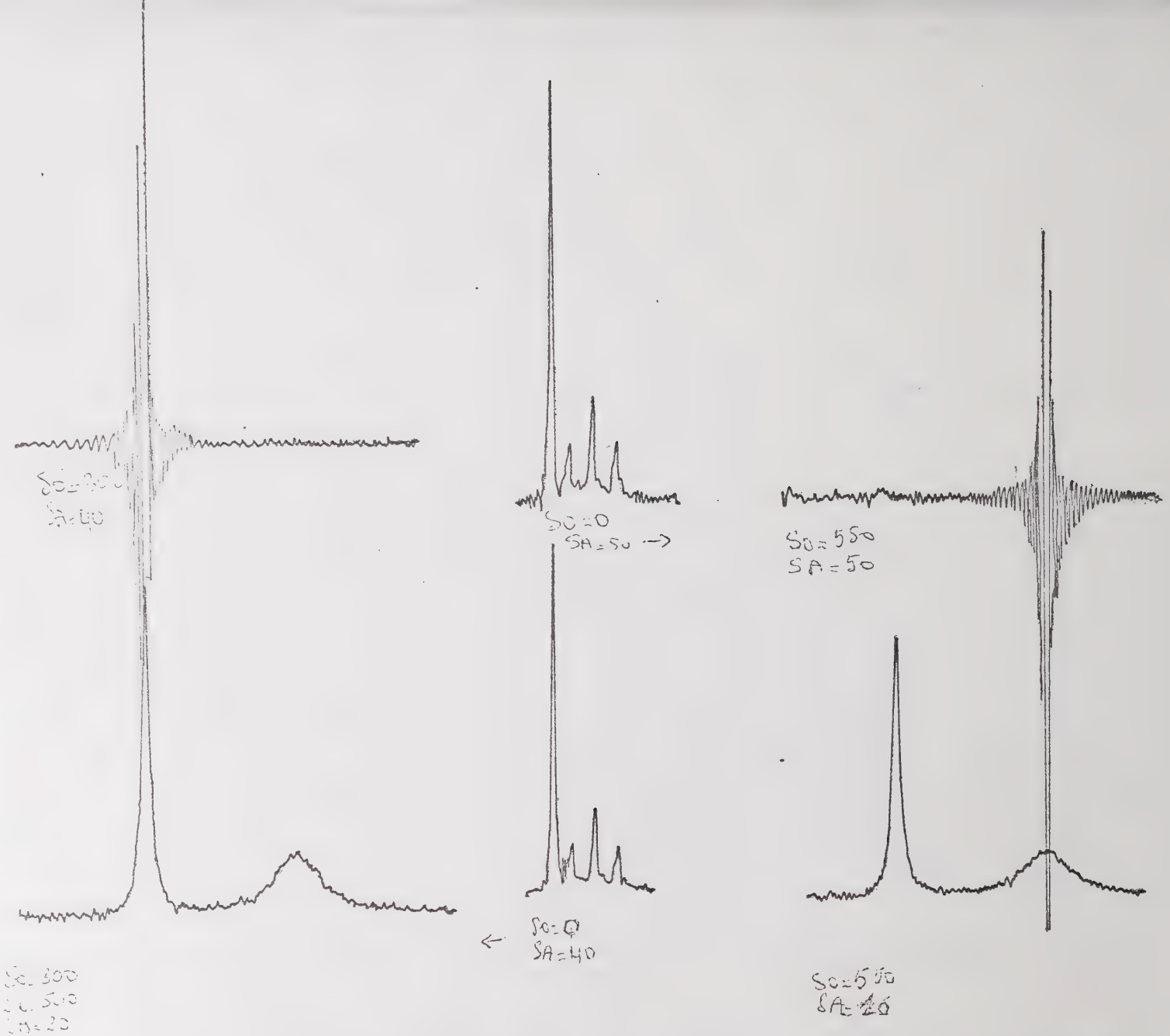
22. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = CH_2-CH_2-CH_3) + 1 GOUTTE d'EAU



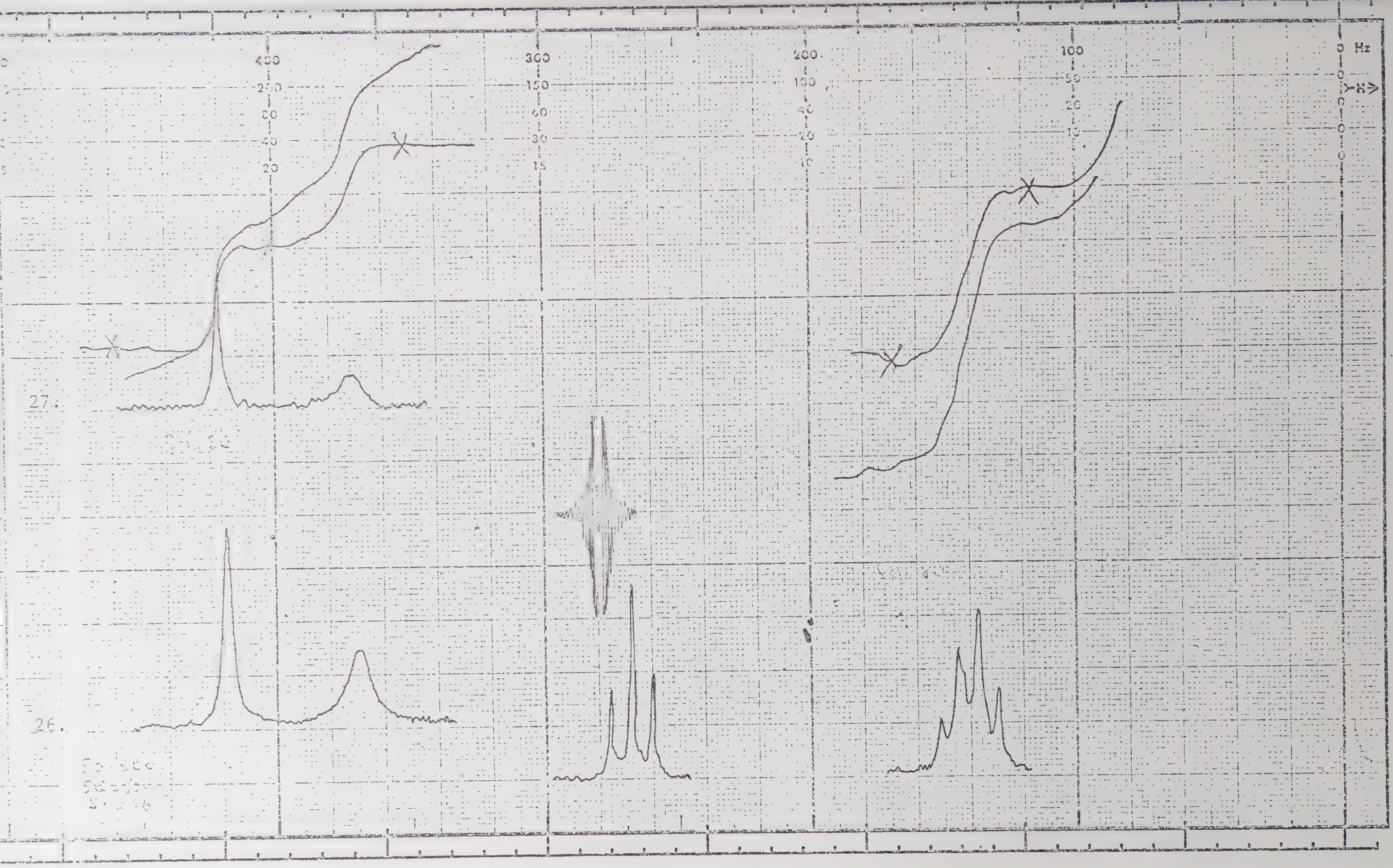
23. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = CH_2-CH_2-CH_3) + 1 GOUTTE d'EAU et IRRADIATION du PIC H_2O à 4,70 ppm



24. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = CH_2-CH_2-CH_3) + 1 GOUTTE d'EAU et IRRADIATION du PIC H_2O à 4,70 ppm

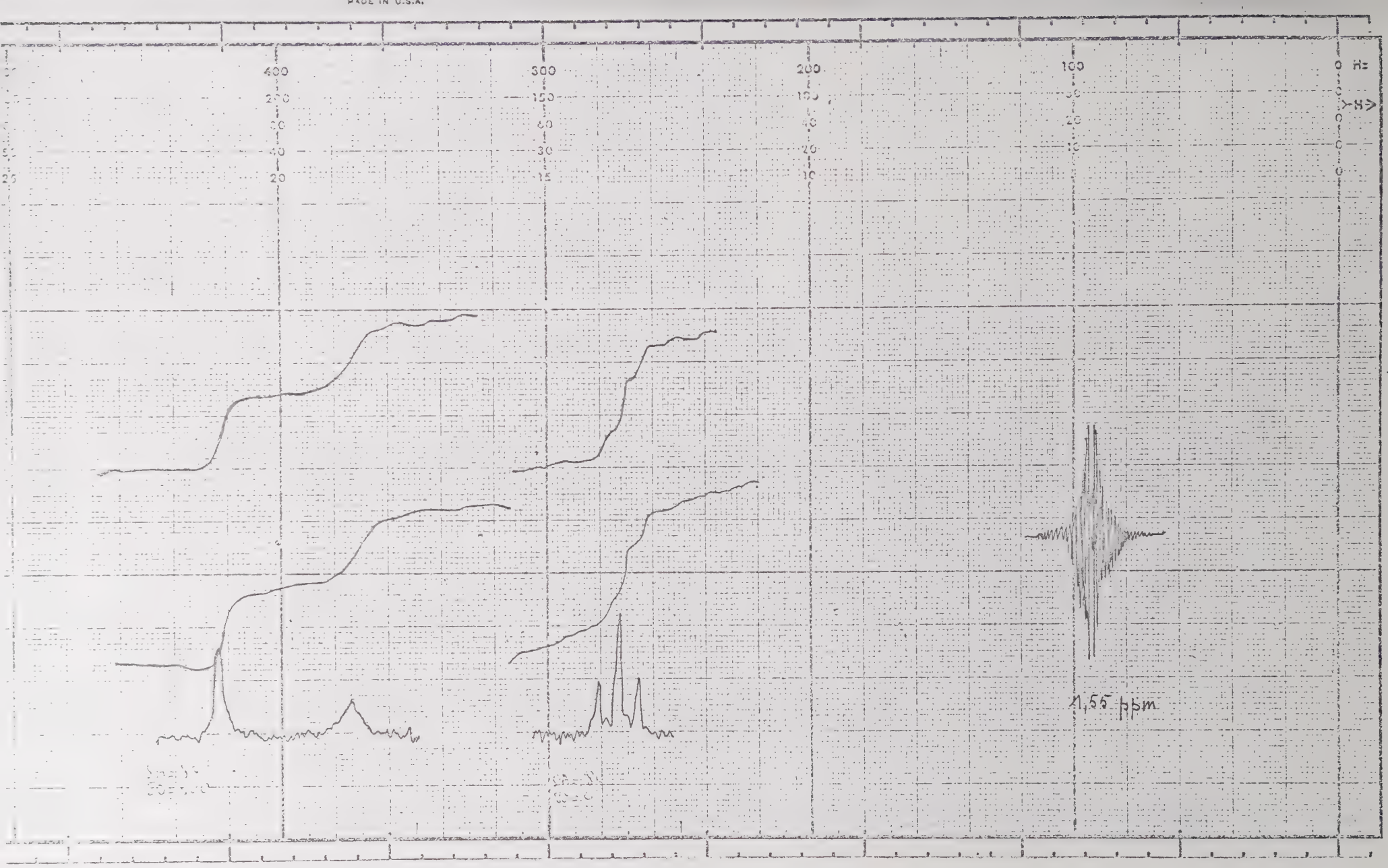


25. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = CH_2-CH_2-CH_3) + 1 GOUTTE d'EAU avec IRRADIATIONS de OH_1 puis de OH_2

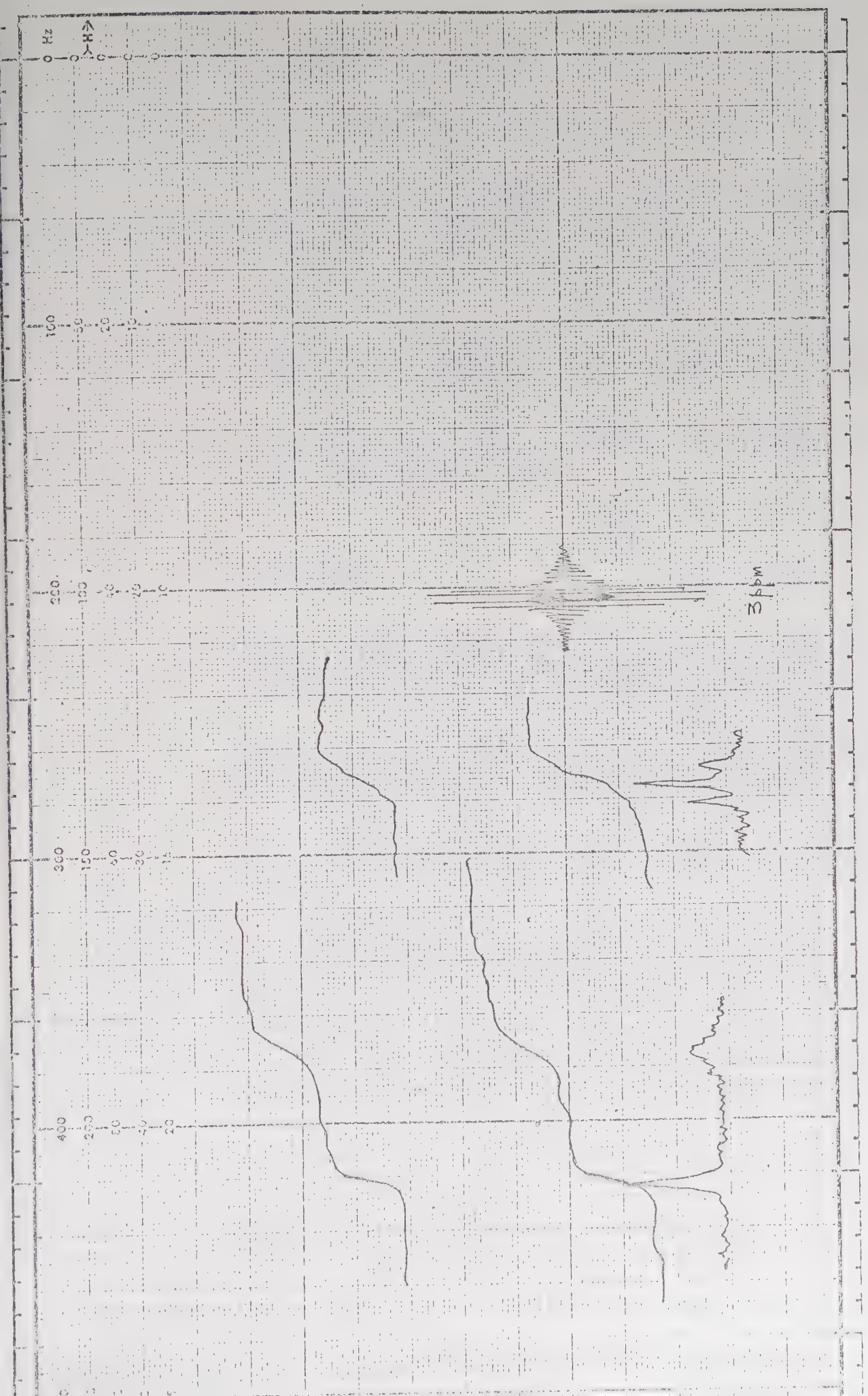


26. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = CH_2 - CH_2 - CH_3)

27. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = CH_2-CH_2-CH_3) et IRRADIATION à 4,70 ppm



28. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = CH_2-CH_2-CH_3) et IRRADIATION à 1,55 ppm



29. SPECTRE de R.M.N. du DICOUMAROL (R = CH_2-CH_2-CH_3) et IRRADIATION à 3 ppm

III - REALISATION EXPERIMENTALE

Les mesures d'E.O.N. ont été réalisées à partir de solutions à 5 % dans le deutériochloroforme.

Il est indispensable que celles-ci soient filtrées soigneusement et dégazées afin d'en éliminer l'oxygène dissous dont le paramagnétisme contribue beaucoup à la relaxation des protons (120, 121). Le degazage se fait par barbotage d'azote dans la solution (122) ou mieux en faisant subir à la solution plusieurs cycles de congélation sous vide de 0,1 mm avant de sceller le tube de R.M.N. (123). Les résultats mentionnés et utilisés pour une évaluation quantitative sont la moyenne de 5 intégrales. Ils sont obtenus sur un appareil VARIAN HA-100(*), le second champ de radio-fréquence étant fourni par un générateur basse fréquence.

Pour d'autres précisions, le lecteur peut se reporter aux conditions opératoires définies par R.A. BELL et J.K. SAUNDERS(108) que nous avons appliquées strictement.

IV - CONCLUSIONS

Dans ce deuxième chapitre, nous précisons les propriétés stéréodynamiques des Dicoumarols au moyen d'une étude approfondie d'effet OVERHAUSER nucléaire (E.O.N.) à température variable.

Ceci nous permet d'attribuer le signal du proton hydroxylique le plus déblindé au proton situé du côté du substituant R et de préciser les déformations induites par la taille des substituants.

Nous établissons l'équation entre l'E.O.N. et le paramètre stérique de TAFT (% E.O.N. = 73,5 E_S + 49) et fournissons des distances interatomiques en solution.

L'échange parasite qui se superpose au phénomène d'échange principal est analysé. Ainsi, nous mettons en évidence un échange compétitif intramoléculaire - intermoléculaire entre les protons hydroxyliques des Dicoumarols et les protons de traces d'eau résiduelle toujours présente, l'irradiation de l'un des 3 signaux (OH_1, OH_2, H_2O) dans la solution entraînant la disparition ou l'atténuation des 2 autres selon la vitesse d'échange.(**) Nous mettons également en évidence que le pouvoir d'échange du proton hydroxylique le moins déblindé est supérieur à celui de l'autre proton.(***)

(*) Nous remercions à cet effet le Docteur U. SCHEIDEGGER - VARIAN A.G. ZURICH et Madame L. LACOMBE du laboratoire de R.M.N. du COLLEGE de FRANCE.

(**) A -60°C l'irradiation de OH_1 n'entraîne pas la disparition de OH_2 car l'échange est trop lent.

(***) Cette notion présente un intérêt considérable en pharmacologie moléculaire, nous en préciserons la portée par la suite.

CHAPITRE III

PROPRIETES CHIRALES DES DICOUMAROLS

I - GENERALITES : symétrie et structure moléculaire

1.1 Introduction

1.2 Nomenclature des termes de symétrie utilisés

1.3 Application des concepts de symétrie en analyse par R.M.N.

II - PROPRIETES et CARACTERES de SYMETRIE des MOLECULES de DICOUMAROLS

2.1 L'atome de carbone du pont est un centre chiral

2.2 Spectroscopie de R.M.N. en milieu chiral

2.3 Effets de la conjonction de plusieurs sources d'asymétrie

2.4 Détermination de la structure des Dicoumarols à partir de considérations de symétrie

2.5 Généralisation aux analogues structuraux des Dicoumarols

2.6 La barrière de rotation des Dicoumarols est-elle une barrière de racémisation ?

2.7 Appendice - Analogie avec l'étude de F.G. RIDDELL

III - CONCLUSIONS

I - GENERALITES : symétrie et structure moléculaire

1.1 Introduction

L'hypothèse de l'existence de 4 sites OH équiprobables, différenciés, a été postulée au début de ce travail. Les tentatives effectuées pour mettre en évidence ces 4 sites, c'est-à-dire pour faire apparaître 4 signaux en R.M.N. ont échoué. Il s'agit d'un échec au niveau de la synthèse des produit susceptibles de vérifier cette hypothèse et non pas au niveau de la méthode.

Toutefois, les éléments de réponse positifs sont convaincants. Le problème fondamental est un problème de symétrie moléculaire et il s'agit de savoir dans quelle mesure, la R.M.N. est susceptible de préciser la parenté qui existe entre certains atomes ou groupes d'atomes.

MISLOW et RABAN (63) ont défini un certain nombre de relations stéréoisomériques entre groupes ou atomes d'une molécule, basées sur des critères de symétrie. Ces relations sont directement traduites dans les propriétés relatives des groupes en questions, en particulier dans leurs déplacements chimiques et constantes de couplages en R.M.N. En retour, l'observation des spectres de R.M.N. permet de préciser certaines relations de symétrie existant entre groupes ou atomes d'une même molécule.

1.2 Nomenclature des termes utilisés

Les termes énantiomères et diastéréomères sont généralement utilisés pour désigner le type de filiation qui existe entre molécules stéréoisomères.

Ils ont été récemment étendus aux groupes d'une même molécule pour désigner le type de relation spatiale qui existe entre eux (63,64,65).

Nous adopterons ainsi la terminologie suivante, applicable aussi bien aux groupes d'une même molécule qu'aux sites spatiaux occupés par ces groupes.

2 groupes ou 2 sites sont :

- . homotopiques : s'ils sont échangeables par une opération de symétrie C_n ($\infty > n > 1$)(*).
- . énantiotopiques : s'ils sont échangeables par une opération de symétrie S_n (rotation C_n x réflexion) (**).
- . diastéréotopiques : s'ils ne sont échangeables par aucune opération de symétrie.

(*) Dans notre cas, il s'agira toujours d'un axe C_2

(**) Notation de SCHÖNFLIESS.

Le tableau suivant (16) dû à MISLOW et RABAN résume l'ensemble des phénomènes décrits :

TABLEAU 16

CONCEPTS de SYMETRIE et STEREOCHIMIE

GROUPES	CRITERE DE SYMETRIE	CRITERE DE SUBSTITUTION	SYMETRIE MOLECULAIRE EXCLUE
HOMOTOPIQUES	échangeables par C_n	la substitution par un groupe chiral ou non n'engendre pas d'isomères	$C_\infty V$ C_1, C_s, C_i
ENANTIOTOPIQUES	échangeables par S_n	la substitution par un groupe achiral engendre des énantiomères. Par un groupe chiral, elle engendre des diastéréoisomères	$C_\infty V$, $D_\infty h$ C_n, D_n, T, O, I
DIASTEREOTOPIQUES	non échangeables par opération de symétrie	la substitution par un groupe chiral ou non engendre des diastéréoisomères	$C_\infty V$, $D_\infty h$

1.3 Application des concepts de symétrie en analyse par R.M.N.

Les conséquences du point de vue de la R.M.N. sont les suivantes :

A) - Les protons énantiotopiques (protons pouvant être échangés par une opération de symétrie) ont des environnements identiques (et des constantes d'écrans identiques). Ils ont donc même déplacement chimique et sont isochrones (66).

Cependant, dans des solvants chiraux, les protons énantiotopiques ont des environnements diastéréomères et ont en principe des déplacements chimiques différents(*). Ils deviennent anisochrones. Cette différence ne dépend pas de la pureté optique du soluté mais de la pureté optique du solvant.

B) - Les protons diastéréotopiques ont des déplacements chimiques différents en milieu chiral ou achiral. Ils sont dits anisochrones.

Cependant, bien souvent, la non équivalence théorique n'est pas observée sur le spectre de R.M.N. Des facteurs autres que les principes de symétrie conditionnent la différenciation.

Il peut s'agir :

- de l'anisotropie des groupements voisins et de leurs différence d'anisotropie ;
- des distances entre les protons observés et le groupe responsable de l'environnement diastéréotopique (**);
- etc ...

Pour qu'il y ait non-équivalence, au sens strict, il faut que les 3 conditions suivantes soient réunies.

1. Il n'y a pas d'élément de symétrie entre les espèces considérées à l'échelle des temps de mesure de la R.M.N. Une rotation interne de même qu'une inversion d'atome simulant une opération de symétrie effectuée sur une partie de la molécule.

2. Il existe un gradient de champ entre les groupes ou les sites considérés suffisamment important pour donner naissance à 2 signaux de résonance distincts, en général fourni par un groupement générateur d'anisotropie (hétéroatome).

3. Il n'y a pas de mouvements d'atomes, internes (échange chimique intramoléculaire) simulant une opération de symétrie.

---

ette différence est très faible dans les cas connus, de l'ordre de 0,05 ppm.

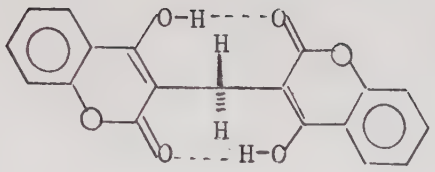
e lecteur peut consulter à ce sujet l'excellente mise au point faite par M.L. MARTIN
G.J. MARTIN (66 a)

II - PROPRIETES et CARACTERES de SYMETRIE des MOLECULES de DICOUMAROLS

2.1 L'atome de carbone du pont est un centre chiral

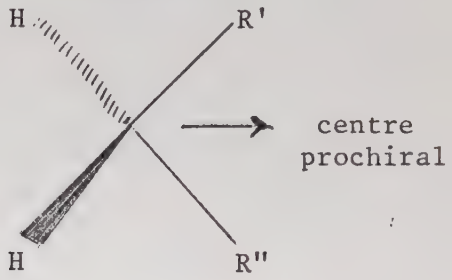
Il résulte des définitions précédentes que le carbone du pont dans le cas du Dicoumarol lui-même (R = H) est prochiral (67) et que la molécule de Dicoumarol est prochirale (*). Par contre, dans le cas des analogues structuraux (R ≠ H) le carbone du pont est un centre chiral et ces molécules sont chirales (**).

Cas des Dicoumarols

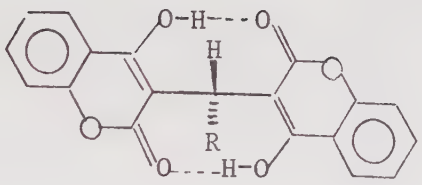


$R' \equiv R''$

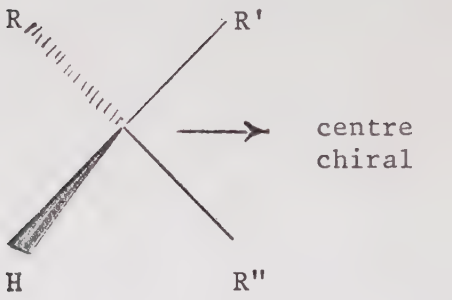
Cas général



$R' \neq R''$



$R' \equiv R''$



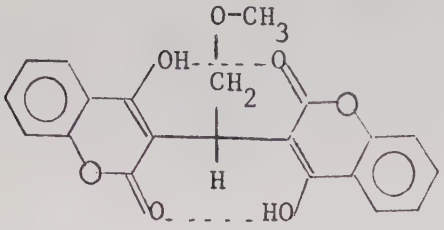
$R \neq R' \neq R''$

---

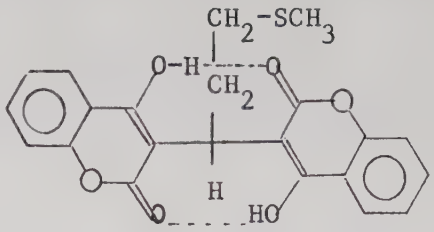
*) Il est d'usage de parler de centre prochiral, nous ne pensons pas qu'il soit abusif d'étendre ce qualitatif à la molécule elle-même, le terme étant très évocateur.

*) Notons la distinction entre centre chiral et carbone asymétrique. Toutes les molécules possédant un carbone asymétrique sont chirales, par contre toutes les molécules chirales ne contiennent pas nécessairement un carbone asymétrique (cas présent).

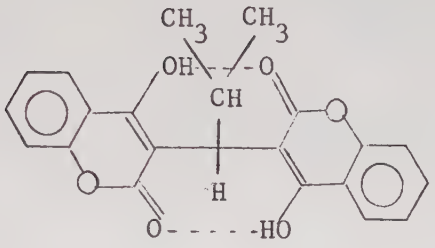
L'existence de ce centre chiral a d'autres implications. Elle est génératrice d'inéquivalence magnétique au sein des molécules suivantes : 6, 7, 8, 9



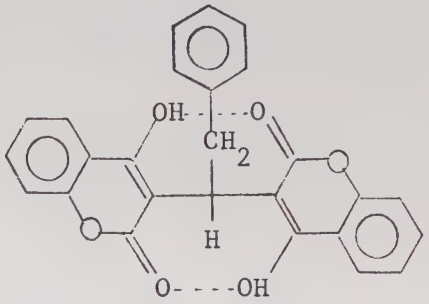
6



7



8



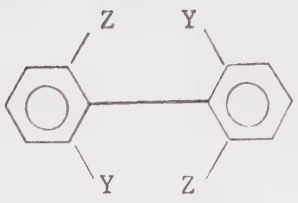
9

Les protons du pont donnent naissance aux systèmes de spins suivants :

6	A B X
7	A B A' B' X
8	A_3 B_3 X Y
9	A B X

Ces cas sont peu classiques, l'inéquivalence magnétique a été surtout étudiée dans des composés porteurs de carbones asymétriques ou d'hétéroatomes asymétriques tels que S ou P (68,69).

Ils sont à rapprocher des inéquivalences constatées sur les biphényles orthosubstitués (70, 71, 72, 73)



Y = CH_2-OH Z = CH_2-CH_3

Y = CH_2-$OCOCH_3$ Z = H

2.2 Spectroscopie de R.M.N. en milieu chiral

L'étude par R.M.N. des Dicoumarols ou des molécules apparentées en milieu chiral promettait beaucoup.

Il est bien connu que les mélanges racémiques en milieu chiral conduisent à un dédoublement des raies (74,75). Par extension, les groupes énantiotopiques doivent être dédoublés. D'une manière générale :

A) - Lorsqu'un produit contenant 2 groupes énantiotopiques [(+) et (-)]* est mis en solution dans un solvant optiquement pur (ex : D), 2 groupes complexés peuvent se former : [(+), D] et [(-), D]. En l'absence d'échange, 2 signaux sont observés.

B) - Dans un solvant, mélange racémique, les espèces sont les suivantes :

(+), D	(-), D
(-), L	(+), L

Les espèces des colonnes sont diastéréoisomères et les espèces des lignes sont énantiomères. Les espèces énantiomères pouvant s'échanger pour conduire à des diastéréoisomères.

$$[(+), D] + [(-), L] \rightleftharpoons [(-), D] + [(+), L]$$

Si l'échange est suffisamment rapide, les signaux des diastéréoisomères coalescent.

C) - Si le solvant n'est pas optiquement pur, 2 signaux sont observés en des positions intermédiaires entre les limites définies ci-dessus.

En fait, ce raisonnement suppose que les pouvoirs complexant des 2 entités OH sont analogues.

- Ceci est vrai pour le Dicoumarol lui-même
- Ceci ne semble pas s'accorder avec ce qui a été déjà constaté sur les Dicoumarols substitués (R ≠ H) au niveau du pont (les OH ayant des propriétés d'échange différentes**).

*) par analogie avec un mélange racémique [(+), (-)]

**) l'analogie avec le mélange racémique n'est donc plus valable.

Il faudrait donc supposer que l'on est en présence d'un système non optiquement résolu. En milieu optiquement pur, l'on obtiendrait 2 groupes de 2 signaux (soit 4 sigaux OH) dont les intensités seraient fonction de la différence des propriétés complexantes des hydroxyles.

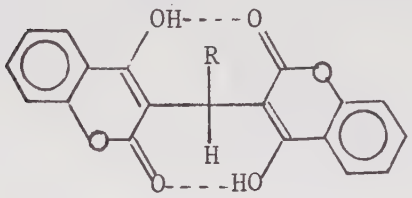
2.3 Effets de la conjonction de plusieurs sources d'asymétrie

Par ailleurs, on montre que du point de vue du dénombrement des raies observables en R.M.N., à partir de la molécule de base, le Dicoumarol (R = H), les 3 facteurs suivants ont le même effet : ils doublent le nombre de raies attribuables aux OH :

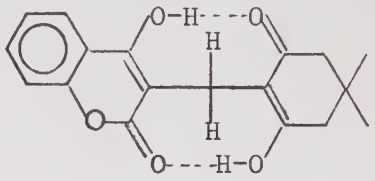
1. abaissement de température
2. adjonction d'un substituant au niveau du pont
3. utilisation d'un milieu chiral.

La conjonction de ces 3 facteurs a donc pour conséquence de multiplier le nombre de raies par un facteur $2^3 = 8$.

Aussi, l'on prévoit 8 raies OH pour les molécules du type I ou II



I



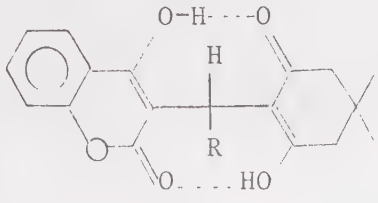
II

dans les conditions suivantes :

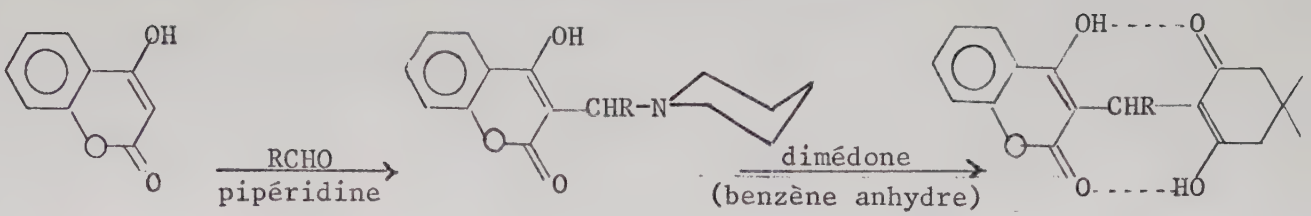
1. basse température (ex : -60°C)
2. milieu optiquement actif (ex : (+)-α (1 naphtyl) éthylamine.

Une double substitution au niveau du pont devant multiplier le nombre de raies par un facteur 2.

La synthèse de la molécule suivante était donc requise pour vérifier cette hypothèse.



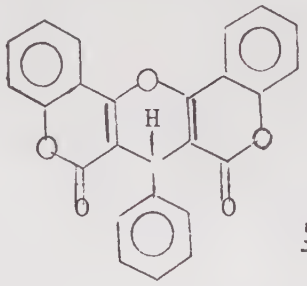
La transposition du schéma de synthèse suivant au cas où R≠H ne nous a pas conduit au composé attendu(*).



I II

mais au composé ionique correspondant à l'étape I, où R = ,

qui par chauffage en solution benzénique anhydre donne l'anhydride 52

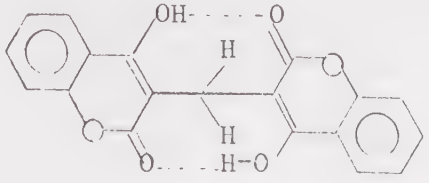


52

2.4 Détermination de la structure des Dicoumarols à partir de considérations de symétrie

L'application des concepts de symétrie précédents permet d'assigner une seule structure aux Dicoumarols (R = H ou R ≠ H) de manière univoque à partir du dénombrement des raies observables en R.M.N. (tabl. 17 et tabl. 18) et d'éliminer les nombreuses hypothèses présentées par différents auteurs (76,77,78).

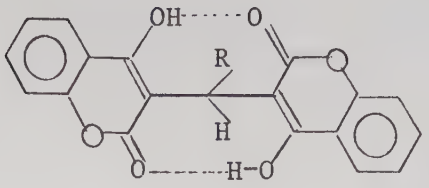
Compte-tenu de l'existence de liaisons hydrogène déjà mise en évidence par ailleurs (chapitre II) et de l'observation de 1 raie CH_2 et 1 raie OH pour le Dicoumarol, la structure suivante (2) est requise :



2

(*) pour R = H on aboutit effectivement au composé mixte (45).

De même pour les dérivés substitués au niveau du pont,
(2 raies OH à basse température, 1 raie à haute température),
la structure suivante (10) est requise :



10 .

TABLEAU 17

HYPOTHESES de STRUCTURE du DICOUMAROL (R = H) en RELATION avec les CONCEPTS de SYMETRIE de MISLOW et RABAN

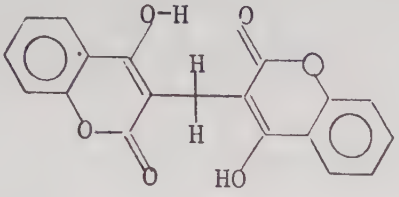
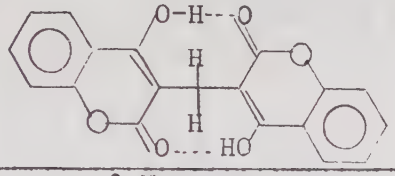
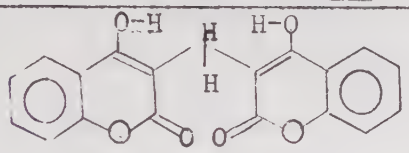
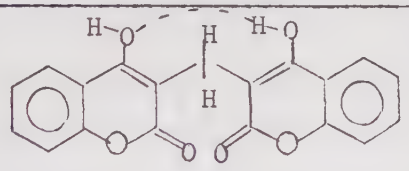
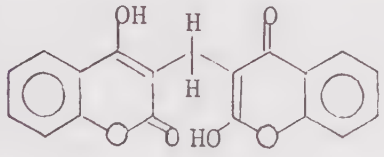
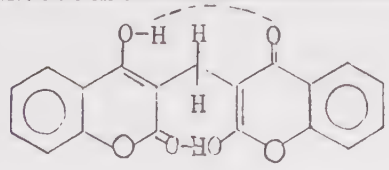
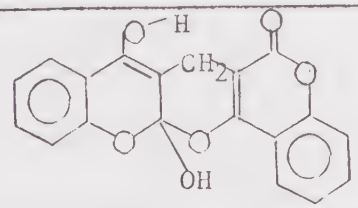
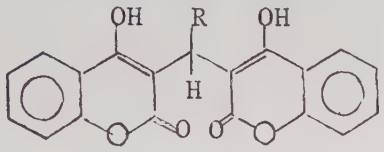
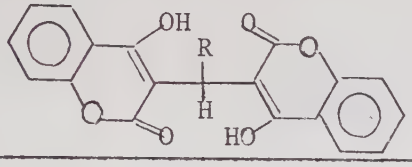
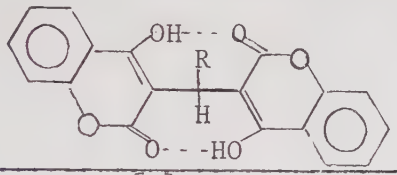
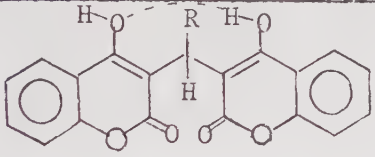
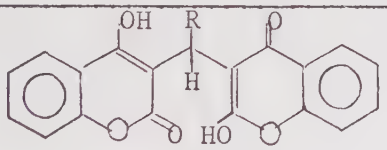
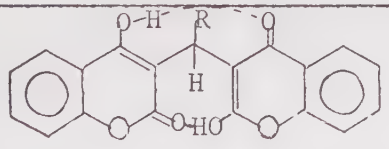
Hypothèse de structure	Types de symétrie des protons CH_2 et OH	Nombre de raies observables en R.M.N. en milieu achiral	
		à basse température	à haute température
 1	- CH_2 homotopiques - OH homotopiques	1 raie 1 raie	1 1
 2	- CH_2 énantiotopiques - OH énantiotopiques	1 raie 1 raie	1 1
 3 (76)	- CH_2 diastéréotopiques - OH homotopiques	4 raies (syst.AB) 1 raie	1 1
 4	- CH_2 diastéréotopiques - OH diastéréotopiques	4 raies (syst. AB) 2 raies	1 1
 5 (77)	- CH_2 diastéréotopiques - OH non équivalents	4 raies (syst. AB) 2 raies	1 1
 6	- CH_2 diastéréotopiques - OH non équivalents	4 raies (syst. AB) 2 raies	1 1
 7 (78)	- CH_2 non équivalents - OH non équivalents	4 raies 2 raies	4 2

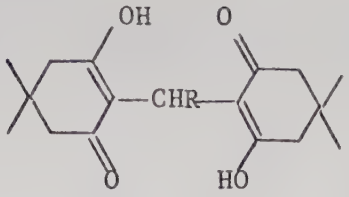
TABLEAU 18

HYPOTHESES de STRUCTURE des DICOUMAROLS (R ≠ H) en RELATION avec les CONCEPTS de SYMETRIE de MISLOW et RABAN

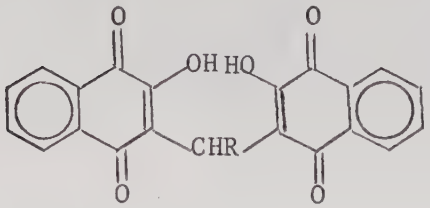
Hypothèse de structure	Type de symétrie des protons OH	Nombre de raies observables en R.M.N. en milieu achiral	
		à basse température	à haute température
 8	- énantiotopiques	1	1
 9	- énantiotopiques	1	1
 10	- diastéréotopiques	2	1
 11	- non équivalents	4	2
 12	- non équivalents	2	2
 13	- non équivalents	4	4

2.5 Généralisation aux analogues structuraux des Dicoumarols

Ce raisonnement est applicable à tous les composés du type bis-βdicétone énolisée :

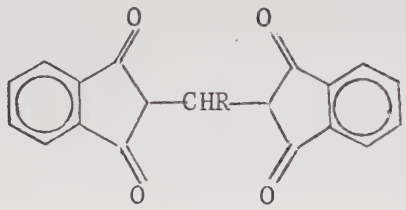


diméthones
(composés 20 à 29)

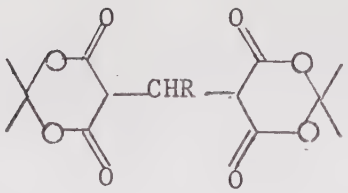


bis(hydroxy-3 haphtoquinone-1,4)

Par contre les composés non énolisés ne présentent pas ces propriétés :

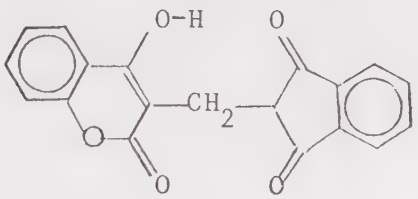


bis (indanediones-1,3)
(composés 32, 33, 34)



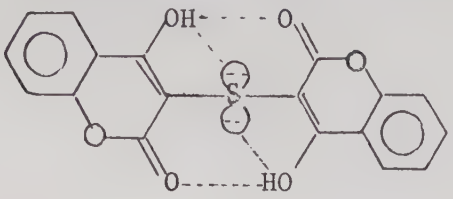
bis (diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3)
(composé 39)

Dans le cas des composés mixtes, la présence d'une seule entité β-dicétone énolisée est suffisante pour que les critères de symétrie établis ci-dessus s'appliquent :

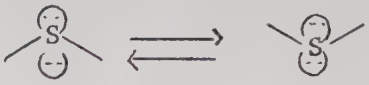


Le terme "centre chiral" n'est pas limité aux seules structures tétrahédriques (79).

L'inversion de l'atome de soufre a déjà été observée à plusieurs reprise. Elle peut être source de non-équivalence (80,81,82). Généralement, il s'agit d'inversion lente.



40



Ce phénomène vient s'ajouter aux rotations déjà évoquées des entité hydroxy-4 coumarine. Il y a donc une double source de symétrie. Ainsi, la molécule de thio-3,3' bis (hydroxy-4 coumarine) 40. Cette molécule particulièrement insoluble n'a pu être analysée totalement par R.M.N(*). Toutefois, on peut prévoir que les 2 OH étant énantiotopiques ne donneront naissance qu'à un seul signal. Les deux doublets libres de S perturbent les laisons H et en augmentent l'intensité. On doit s'attendre à un signal déplacé vers les champs faibles, ayant une largeur de bande accrue par rapport au Dicoumarol, ce que nous avons vérifié en partie. L'atome de soufre est donc un centre prochiral.

2.6 La barrière de rotation des Dicoumarols est-elle une barrière de racémisation ?

Il resterait à montrer que le phénomène de coalescence mis en évidence correspond à une racémisation, que la barrière de rotation est une barrière de racémisation, que ces 2 processus d'échange procèdent du même mécanisme.

Les études portant sur l'activité optique due à une rotation empêchée ont été faites pour la plupart sur des composés dont la rotation autour d'une liaison est restreinte.

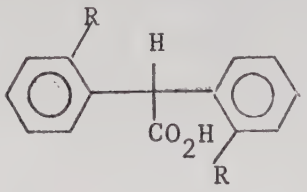
C'est le cas des biphényles orthopolysubstitués (83,84) des acides β-phénylacryliques (85,86) et des arylamines substituées (87,88).

---

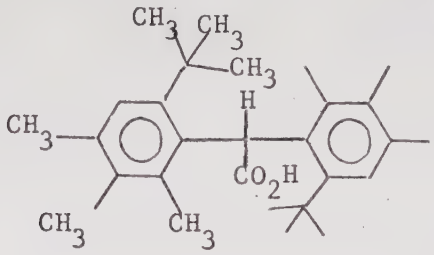
*) Le spectre I.R. permet cependant de vérifier l'existence de liaisons hydrogène intenses.

Peu d'études ont porté jusqu'à ce jour sur des molécules comprenant deux entités en rotation en sens inverse reliées par un carbone tétrahédrique, un groupement carbonyle ou sulfone au lieu d'une laison simple (89).

Nous citerons les études portant sur les dérivés du diphényl-méthane, de la benzophénone, du diphényl-9,9 fluorène et l'étude récente de H. GALLENKAMP (90) portant sur des dérivés symétriques de l'acide diphénylacétique :



O.S. AKKERMAN (91,92,93) a fait une étude comparative des barrières de rotation et de racémisation obtenues par R.M.N. et polarimétrie sur le composé suivant : l'acide bis (triméthyl-2,3 terbutyl-6) acétique



Les valeurs obtenues sont en bon accord bien que certains résultats obtenues par polarimétrie et R.M.N. soient parfois contradictoires (94) :

ΔH^{*} polarimétrie = 21,3 $\pm$ 0,1 Kcal/mole

ΔH^{*} R.M.N. = 21,8 $\pm$ 0,7 Kcal/mole

Ce cas est proche du nôtre : l'on peut admettre par analogie que la barrière de rotation est une barrière de racémisation (95), que les 2 entités hydroxy-4 coumarine sont en rotations synchrones dans des directions opposées,

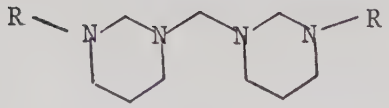
non , mais

ce processus étant le seul pouvant donner lieu à racémisation(*).

(*) du point de vue de la thermodynamique statistique, c'est évidemment le seul processus possible, satisfaisant au principe de conservation de l'énergie (96).

2.7 Appendice

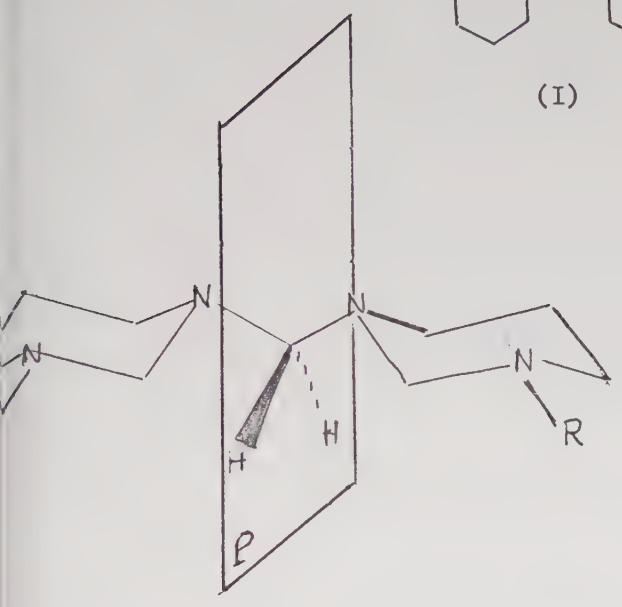
F.G. RIDDEL (97) a signalé récemment un cas très voisin, simplifié par l'absence de liaison intramoléculaire :



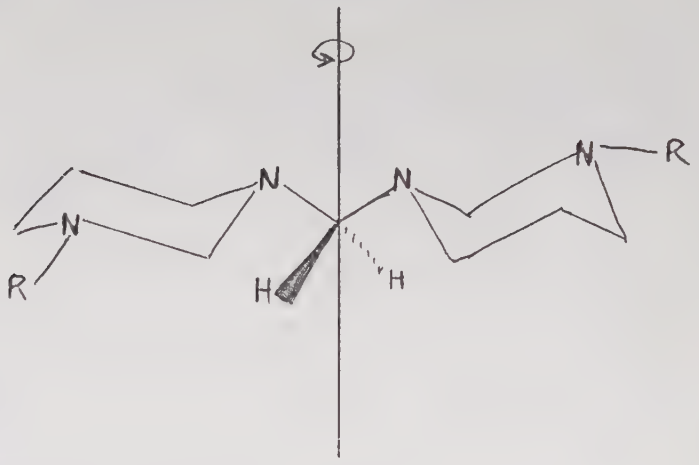
(I)

méthylène-1,1' bis (hexahydropyrimidine

R = CH_3, C_2H_5, iC_3H_7



(Ia)



(Ib)

Il parvient à distinguer par R.M.N. les 2 diastéréoisomères I_a (qu'il assimile à un isomère méso) I_b (qu'il assimile à un isomère racémique).

En opérant à basse température, afin de ralentir l'échange conformationnel d'inversion du cycle(*), il observe que :

- dans le premier cas les 2 protons du pont sont diastéréotopiques et donnent naissance à un système AB (4 raies : $J_{AB} \simeq 10$ Hz(**))
- dans le second cas, ces 2 protons sont homotopiques,

les 2 conformères étant présents en proportions égales.

(*) L'inversion des atomes d'azote restant un phénomène rapide

(**) Valeur appréciée visuellement d'après le fragment de spectre publié.

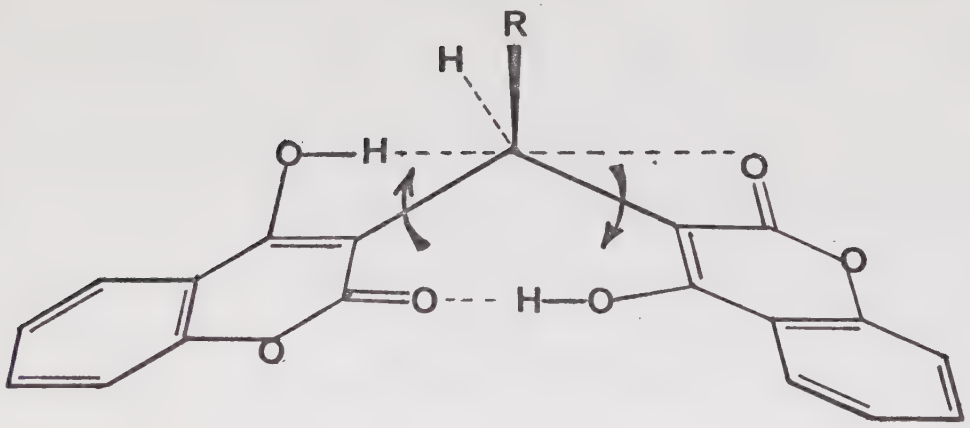
III - CONCLUSIONS

Dans ce troisième chapitre, nous analysons les Dicoumarols en termes de symétrie selon les définitions de MISLOW et RABAN appliquées à la R.M.N.

Ainsi, nous concluons que les molécules de Dicoumarols substitués au niveau du pont sont chirales et que les protons hydroxyliques sont diastéréotopiques.

Ces considérations de symétrie jointes à l'observation en R.M.N. permettent de préciser en fonction du dénombrement des signaux OH à basse température que la structure de Dicoumarol suivante parmi toutes les structures possibles est requise. Cette analyse est généralisable aux analogues structuraux des Dicoumarols.

Nous concluons que le processus dynamique étudié est une double rotation empêchée des deux entités hydroxy-4 coumarine autour des liaisons du pont. Ces deux rotations s'effectuent en sens inverse et sont synchrones. Les barrières de rotation étudiées sont donc des barrières de racémisation.



CHAPITRE IV

GENERALISATION aux BIS β-DICETONES, ANALOGUES STRUCTURAUX des DICOUMAROLS

I - CAS des BIS β-DICETONES SYMETRIQUES

1.1 Bis β-dicétones totalement énolisées

1.1.1 Diméthones

1.1.2 Bis-cyclohexanediones

1.1.3 Bis-acétylacétones

1.1.4 Bis-pyrones

1.2 Bis β-dicétones partiellement énolisées

1.2.1 Bis-indanediones-1,3

1.2.2 Bis (dioxo-5,7 dihydro-6,7-5H-dibenzo [a-c] cycloheptènes)

1.3 Bis β-dicétones non énolisées

1.4 Bis β-dicétones dont l'atome du pont n'est pas un atome de carbone

1.4.1 Atome de soufre

1.4.2 Groupe NH

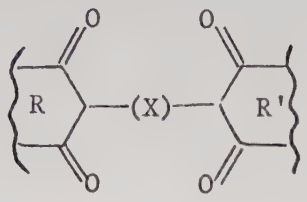
II - CAS des BIS β-DICETONES DISSYMETRIQUES (BIS β-DICETONES MIXTES)

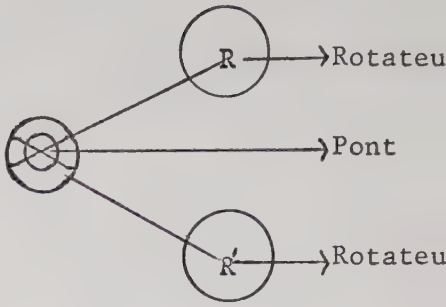
2.1 Bis β-dicétones mixtes isostères du Dicoumarol lui-même (R = H)

2.2 Bis β-dicétones mixtes isostères des analogues structuraux du Dicoumarol (R ≠ H)

III - CONCLUSIONS

L'étude réalisée sur les Dicoumarols peut être largement étendue aux systèmes analogues du type bis β-dicétone possédant le motif central suivant :





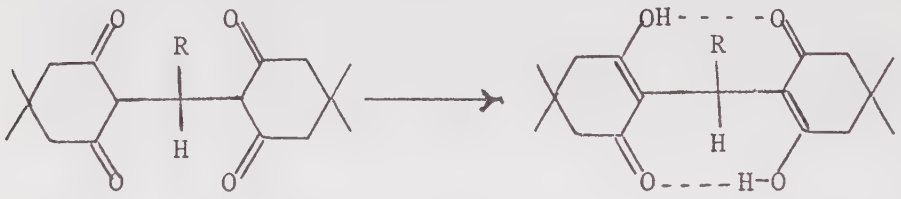
Il s'agit dans tous les cas d'un système articulé présentant 2 rotateurs (R et R') reliés par un pont (atome ou groupe d'atomes X) qui préserve leur contiguïté. Afin d'être perceptible au moyen de la R.M.N., la rotation doit être restreinte (par exemple par des liaisons hydrogène inter-rotateurs cas présent) de telle sorte que la barrière d'énergie soit comprise entre 5 et 25 KCal/mole. En fait, dans tous les cas examinés, la barrière d'énergi est comprise entre 10 et 20 KCal/mole.

I - CAS des BIS β-DICETONES SYMETRIQUES

1.1 Bis β-dicetones totalement énolisées

1.1.1 Diméthones

Les bis-dimédones ou diméthones (*) ont déjà été citées

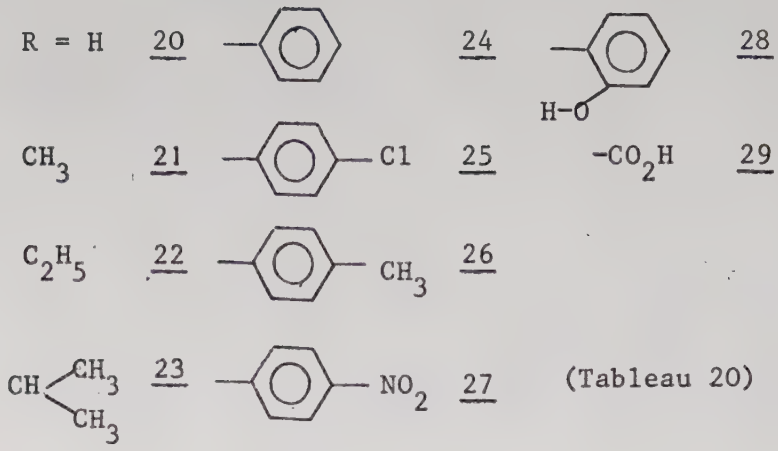


à plusieurs reprises dans les chapitres précédents, en comparaison avec les Dicoumarols.

L'analogie est très étroite pour ce qui concerne les paramètres de stéréochimie dynamique. S. FORSEN et Coll. en ont donné une bonne description (19).

(*) Egalement désignés : adduits de VORLÄNDER (125)

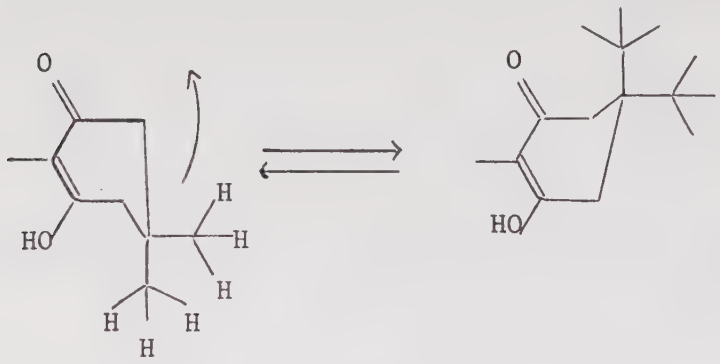
Pour notre part, nous avons étudié les molécules suivantes :



(Tableau 20)

Toutes les conclusions d'ordre qualitatif tirées de l'étude des Dicoumarols sont transposables aux diméthones. Une différence essentielle pourtant par rapport aux Dicoumarols.

En plus de tous les phénomènes dynamiques examinés, il faut ajouter l'inversion du cycle dimédone (53).



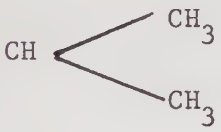
On peut donc s'interrroger sur la validité des résultats obtenus par S. FORSEN et Coll. (19) sur les bis-dimédones lorsque l'on sait que l'étude de stéréochimie dynamique a été faite à partir des signaux des méthyles.

Malgré les nombreux phénomènes d'échanges parasites qui peuvent se manifester au niveau des signaux OH, l'étude de la rotation restreinte à partir de ceux-ci est à tous égards préférable.

TABLEAU 20

DETERMINATION des PARAMETRES T_c et $\Delta\nu_\infty$

de DIMETHONES (R ≠ H)

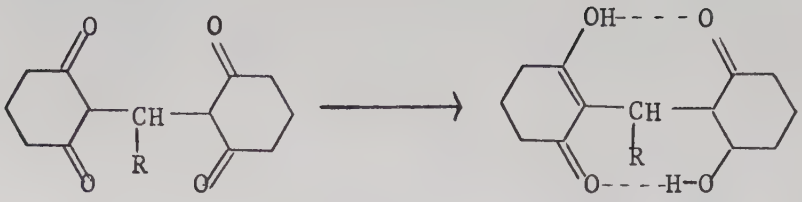
R	T_c (°C) solvant : $CDCl_3$	$\Delta\nu_\infty$ (Hz) solvant : $CDCl_3$
CH_3	+ 59 (*)	53,0
CH_2-CH_3	>> 63	51,0
	>> 63	51,5

(*) T_c =+56°C dans le chlorobenzène

T_c température de coalescence des 2 OH

$\Delta\nu_\infty$ écart limite des 2 OH à basse température (à 60 MHz)

1.1.2 Bis-cyclohexanedione-1,3



30

Le cas des bis-cyclohexanediones-1,3 n'est pas différent de celui des diméthones. Toutefois, la double rotation restreinte ne peut plus être étudiée qu'à partir des signaux des hydroxyles : les groupes CH_2 fournissant un multiplet complexe.

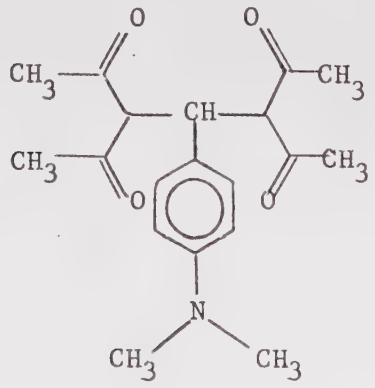
Position des OH à température ordinaire (R = H) dans $CDCl_3$

$$\delta OH = 11,96 \text{ ppm } [S] \text{ 2P}$$

1.1.3 Bis-acétylacétone

L'acétylacétone étant largement énolisée en solution dans le chloroforme, on était en droit de penser qu'il en était de même pour les bis-acétylacétones.

La molécule suivante a été synthétisée (126,127,128) :



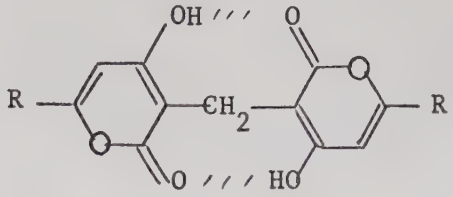
31

Nous ne mettons pas en évidence de double rotation restreinte. Nous sommes en présence d'un système désarticulé pouvant subir de nombreux échanges conformationnels de déformation. Nous n'avons donc pas poursuivi l'étude de ces molécules.

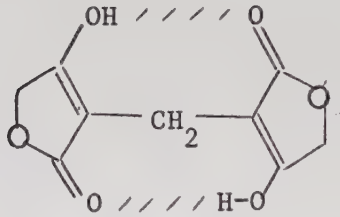
La présence de forme énol n'est pas mise en évidence au moyen d'un spectre de R.M.N. dans $CDCl_3$ à température ordinaire.

1.1.4 Bis-pyrones

De nombreux types de bis-pyrones ont déjà été synthétisés (129,130).



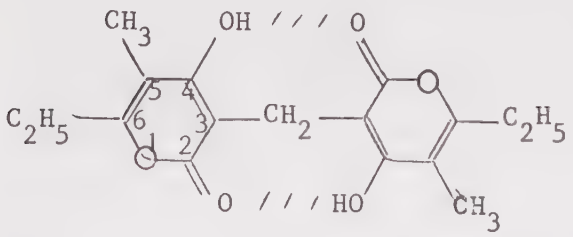
(129)



(130)

Pour notre part, nous avions suggéré l'existence d'une telle forme tautomère et d'une telle conformation aux chimistes (131, 132) ayant synthétisé la bis-pyrone suivante (Helipyrone) :

En effet, ils trouvèrent $\delta^{CDCl_3}_{OH} = 11{,}2$ ppm(*) (132)



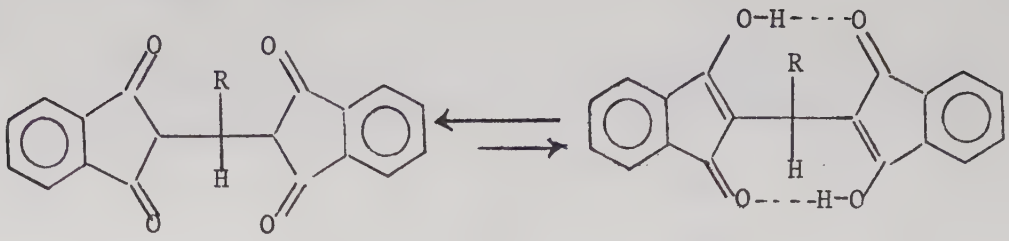
HELIPYRONE

*) L'on remarque l'avantage qu'apporte l'étude de la double rotation restreinte à partir d'une telle molécule par rapport aux dicoumarols ou aux diméthones.

En effet, dans ce cas, l'étude peut être effectuée à partir du groupe méthyle en position 5 : on s'affranchit ainsi de tout échange parasite, chimique dans le cas des Dicoumarols ou des diméthones (étudié à partir des OH), conformationnel dans le cas des diméthones (étudié à partir des méthyles).

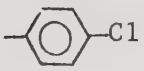
1.2 Bis β-dicétones partiellement énolisées

1.2.1 Bis-indanediones-1,3



R = CH_3 32

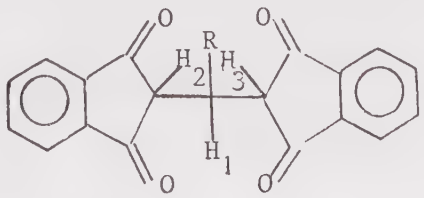
33

 34

Une étude préliminaire effectuée en spectroscopie infra-rouge nous avait amenés à conclure que les bis-indanediones-1,3 étaient partiellement énolisées (bande OH faible vers 3430 cm^{-1} à la fois en phase solide et en solution chloroformique).

D'autre part, des études de spectroscopie en ultra-violet en solvant non aqueux avaient conduit aux mêmes conclusions : les pourcentages de formes énols étaient supérieurs à 10 % (129).

Cependant, une étude de R.M.N. effectuée en solution chloroformique sur les 3 produits ci-dessus, ne permet de déceler aucune trace de forme énol quelles que soient la température (-60 ou + 60°C) et la concentration.



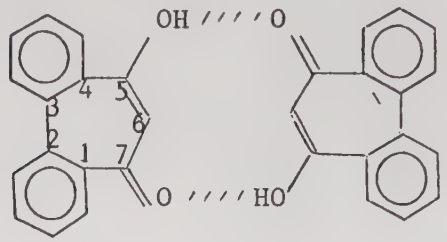
Au contraire, on observe l'existence d'un système complexe de 3 spins (H_1, H_2, H_3) du type AB_2(*) compatible avec la forme bis β-dicétone, qui n'est pas modifié à basse température (-60°C). Ceci tend à prouver que les 2 entités indanedione-1,3 sont en rotation libre.

(*) Les 9 raies attendues pour un tel système sont effectivement dénombrées dans le cas où R = ou . Dans le cas où R = H ou CH_3, le système devient plus complexe, il n'a pas été analysé totalement.

1.2.2 Bis (dioxo-5,7 dihydro-6,7-5H-dibenzo [a-c] cycloheptènes)

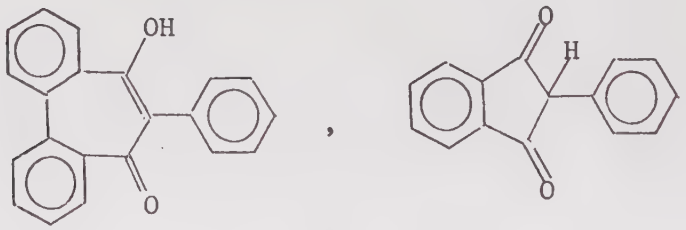
Le cas des bis (dioxo-5,7 dihydro-6,7-5H-dibenzo [a-c] cycloheptènes)(cf. tableau 21) est très proche de celui des indanediones-1,3 correspondantes. Toutefois, la présence d'un cycle à 7 chaînons est plus favorable à la formation d'énol.

On ne détecte pas de forme β-dicétone sur la base elle-même 35 mais une association en dimère révélée par infrarouge et R.M.N.



35

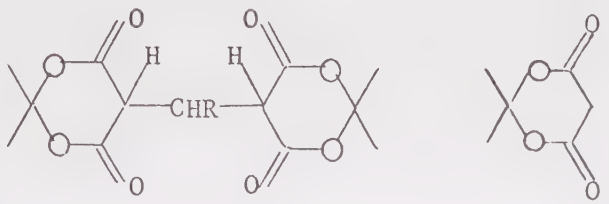
De même le dérivé 36 est totalement énolisé (R.M.N., C_6D_6 10 %, un seul massif aromatique) alors que la phényl-1-indanedione-1,3 correspondante 55 n'est pas énolisée (R.M.N., $CDCl_3$ 10 %, δ_H = 4,24 ppm)



36 55

1.3 Bis β-dicétones non énolisées

Les acides de Meldrum ne sont pas énolisés ; pour la moitié



39 38

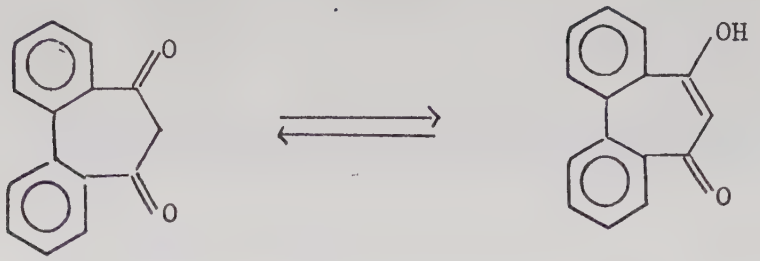
acide de Meldrum 38, on trouve 2 signaux en R.M.N. ($CDCl_3$, 10 %)

δ = 1,74 ppm [S] 6P

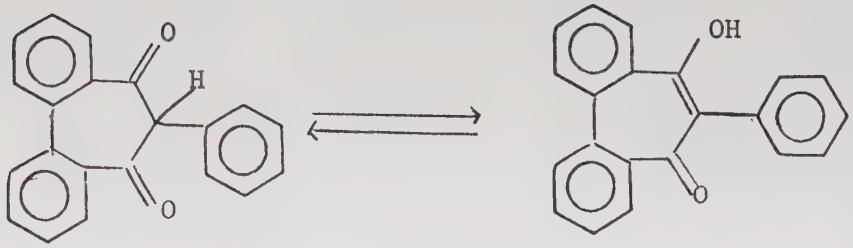
δ = 3,66 ppm [S] 2P

TABLEAU 21

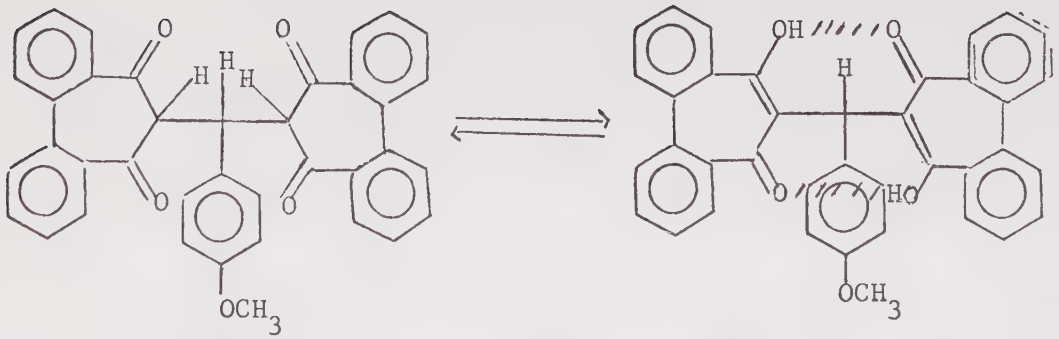
DERIVES du DIOXO-5,7 DIHYDRO-6,7-5H-DIBENZO [a-c] CYCLOHEPTENE



35a 35b



36a 36b

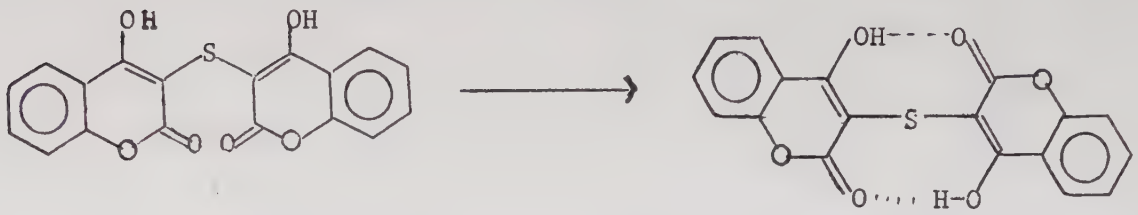


37a 37b

Toutefois, la complexité des phénomènes conformationnels due à l'introduction des hétéroatomes et à la non énolisation, conjugués, ne nous ont pas permis d'approfondir cette voie.

1.4 Bis β-dicétones dont l'atome du pont n'est pas un atome de carbone

1.4.1 Atome de soufre



40 I

40 II

L'étude du spectre infra-rouge met en évidence de manière univoque l'existence de la forme céto-énol chélatée II (bandes caractéristiques dans la région 2000-3500 cm^{-1}) (*)

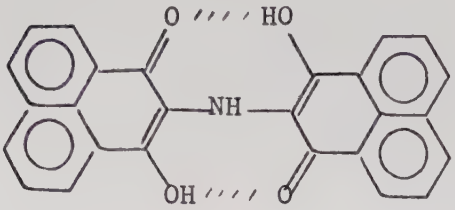
La faible solubilité du produit n'a pas permis de l'étudier en R.M.N. à basse température (**).

(*) J. SULKO propose l'existence de liaisons hydrogène -S'''HO- sur la base de l'impossibilité devant laquelle il s'est trouvé lorsqu'il a tenté d'oxyder l'atome de soufre (communication privée : KRAKOWIE (18-8-1971)

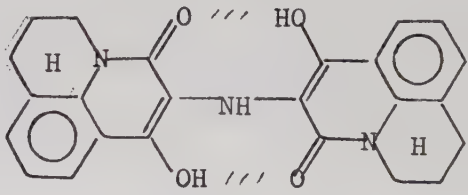
(**) A température ordinaire, dans le D.M.S.O., on n'a pu identifier les OH.

1.4.2 Groupe NH

Le cas des 2 molécules suivantes méritait d'être examiné. La présence de l'atome d'azote au niveau du pont devant rendre les 2 OH distincts(*). Malheureusement elles sont insolubles dans les solvants usuels utilisés en R.M.N.



41



42

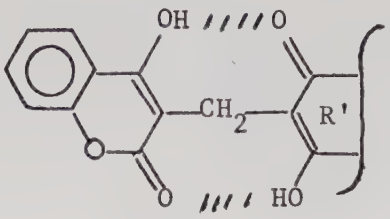
Les spectres I.R. révèlent une chélation (bande large de 2000 à 3500 cm^{-1}).

(*) L'inversion de l'atome d'azote est susceptible de perturber le phénomène de rotation. Toutefois, on peut supposer à priori que la taille des substituants est suffisante pour que celle-ci soit restreinte.

II - CAS des BIS β-DICETONES DISSYMETRIQUES (BIS β-DICETONES MIXTES)

2.1 Bis β-dicétones mixtes isostères du Dicoumarol lui-même (R = H)

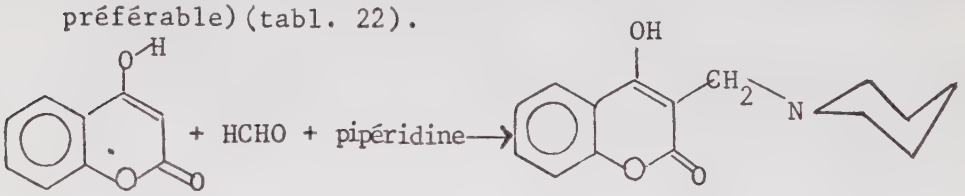
Formule générale :



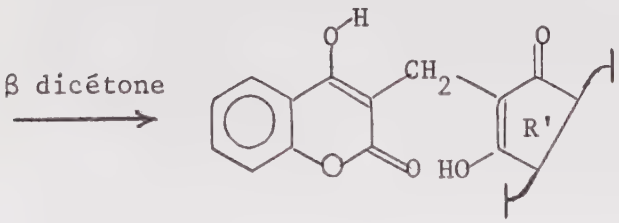
R' désigne une β -dicétone

2.1.1 Mode d'obtention général

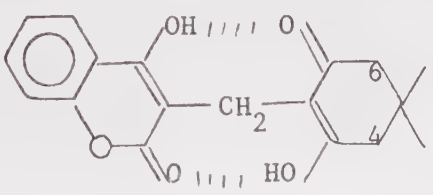
Le procédé utilisé pour la synthèse de ces produits est celui préconisé par LINK(134), ABRAMOVITCH et GEAR(135). Il consiste à préparer les bases de Mannich intermédiaires du type N-pipéridinométhyl-3 hydroxy-4 coumarine, en utilisant la pipéridine ou toute autre amine secondaire cyclique ou non cyclique (l'utilisation de la pipéridine étant cependant préférable) (tabl. 22).



43



2.1.2 (5',5' diméthyl cyclohexanedione-1',3'-2' yl)-méthyl-3 hydroxy-4 coumarine



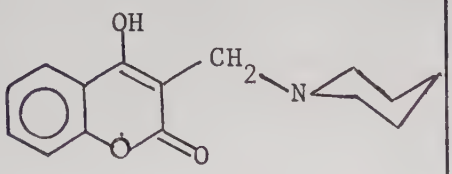
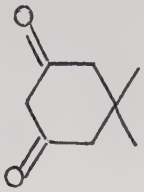
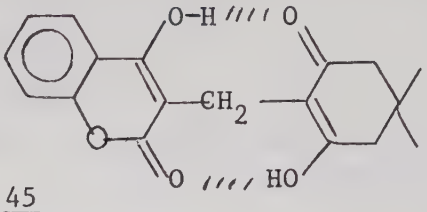
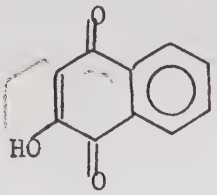
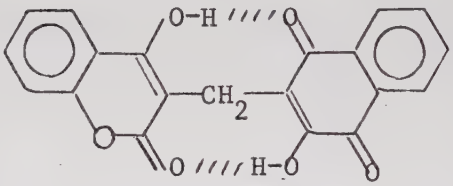
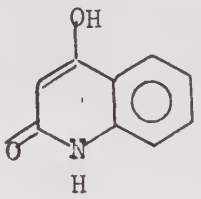
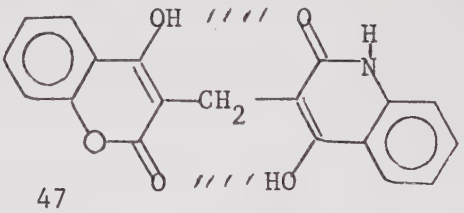
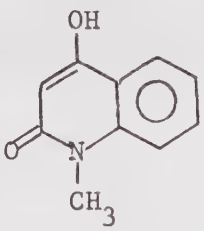
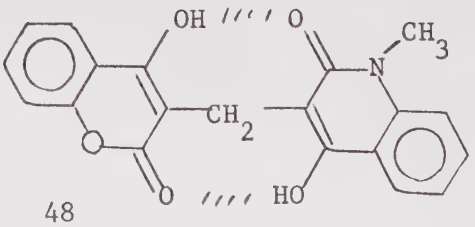
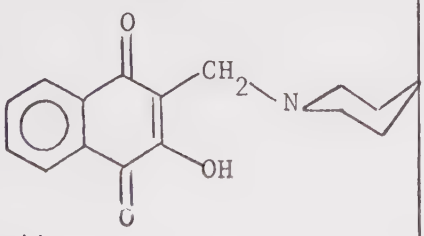
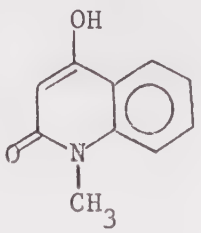
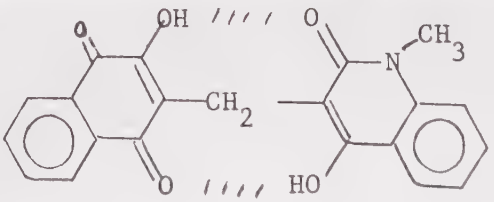
45

Cette molécule a pu être étudiée normalement du fait de sa bonne solubilité dans le deutériochloroforme. Elle présente des propriétés spectroscopiques intermédiaires entre celles du Dicoumarol et celles de la dimédone.

TABLEAU 22

BIS β DICETONES DISSYMETRIQUES SYNTHETISEES

ISOSTERES du DICOUMAROL

BASE de MANNICH	REACTIF	COMPOSE OBTENU
 43		 45
"		 46
"		 47
"		 48
 44		 49

A température ordinaire (37°C), les signaux des OH ont déjà coalescé. On constate l'inéquivalence des 2 groupes méthylènes du cycle dimédone et l'équivalence des 2 méthyles.

Spectre de R.M.N.($CDCl_3$,10 %), 37°C, 60MHz (spectre 30)

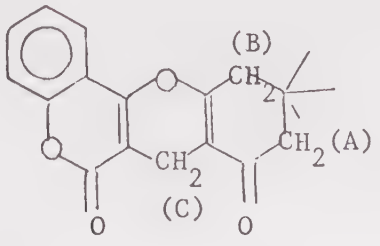
δ = 1,07 ppm	6P	($2CH_3$)	singulet
2,31	2P	(CH_2)	singulet(*)
2,38	2P	(CH_2)	singulet
3,46	2P	(CH_2 du pont)	quartet d'un système AB $J_{AB} \simeq 15$ Hz (à 0°C) révélé à 100 MHz
7,2-7,6	3P	(aromatiques)	multiplet
7,80-8,0	1P	(protonaromatique en position 5)	multiplet
$\sim$ 11,2 ppm	2P	(2OH)	singulet $\Delta\nu$ 1/2 $\simeq$ 60 Hz

(spectre 31, -55°C)

Température de coalescence	T_c = + 12°C
Ecart limite des signaux OH	$\Delta\nu_\infty$ = 68,2 Hz
Enthalpie libre d'activation (Formule d'EYRING)	ΔG^* = 13,37 KCal/mole
Enthalpie libre d'activation (Détermination graphique)	ΔG^* = 13,27 KCal/mole

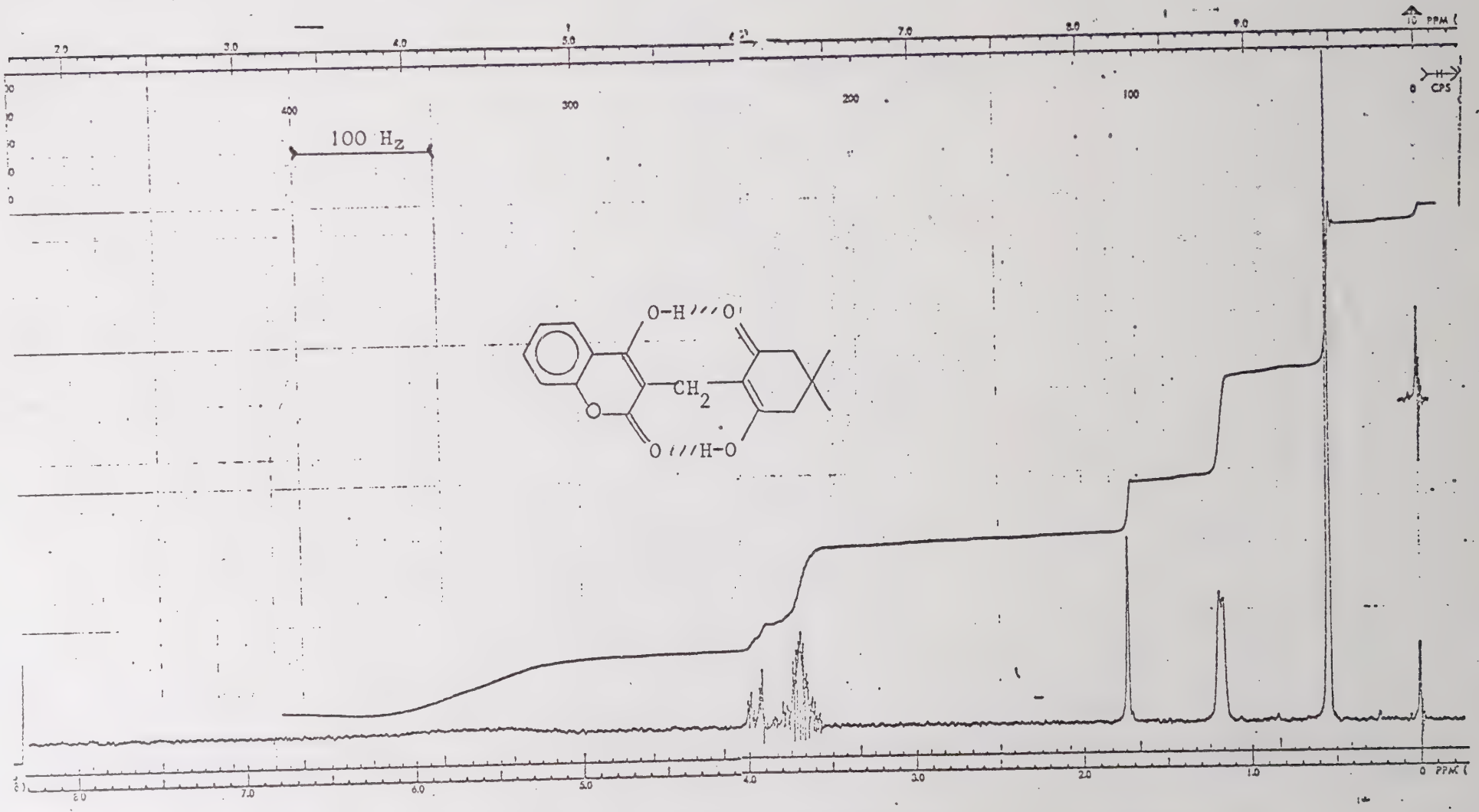
Ces valeurs sont du même ordre de grandeur que celles obtenues à partir des Dicoumarols ou des diméthones.

Ce produit a été deshydraté en milieu sulfurique. Il conduit à 1'anhydride mixte 50 qui présente quelques particularités conformationnelles.

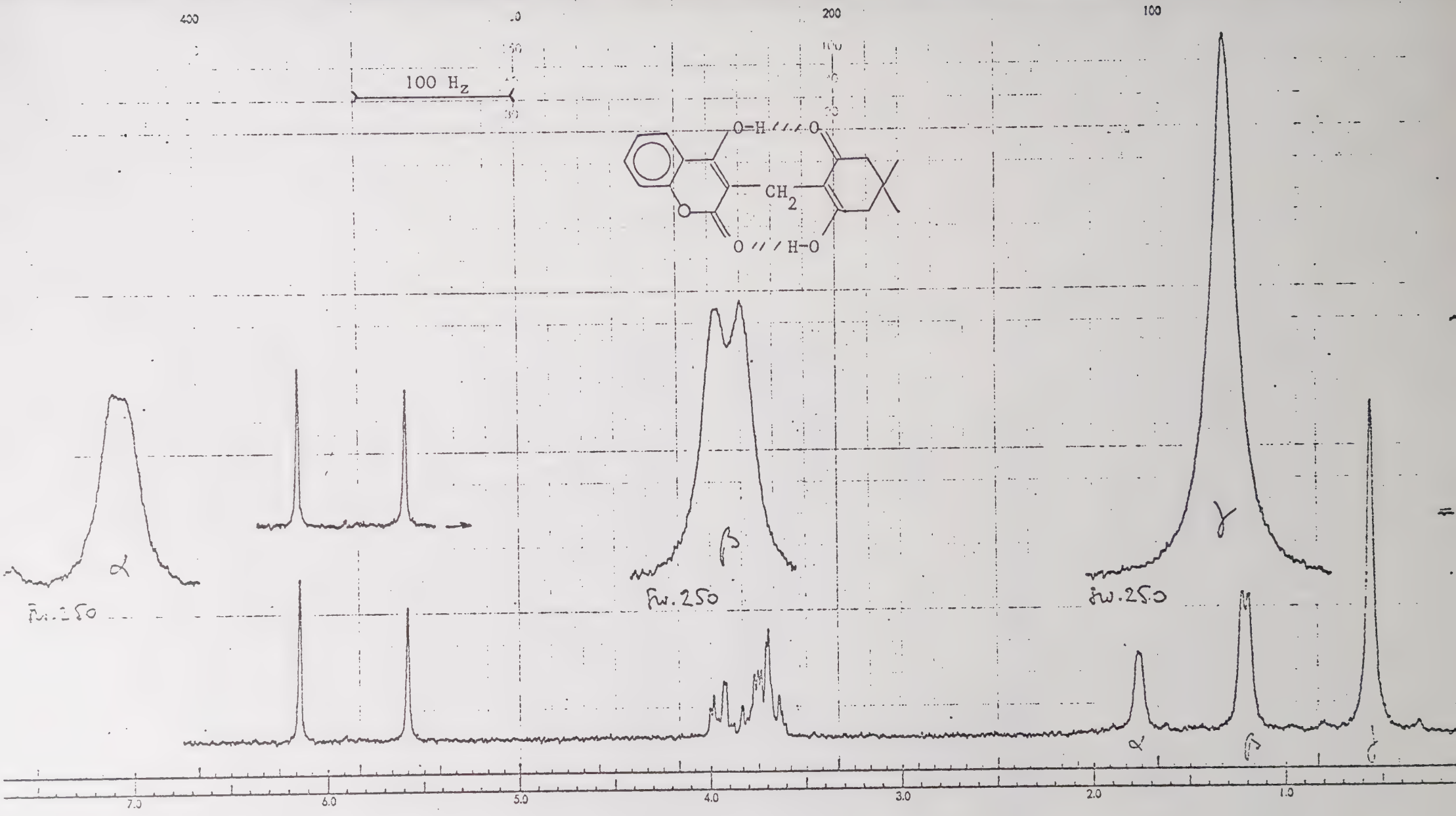


50

(*) A 100 MHz et 0°C, ce signal est dédoublé.



30. SPECTRE de R.M.N. de 1a (5',5' DIMETHYL-CYCLOHEXANEDIONE-1',3'-2'YL) METHYL-3 HYDROXY-4 COUMARINE, SOLVANT $CDCl_3$, (+ 37°)



31. SPECTRE de R.M.N. de 1a (5',5' DIMETHYL CYCLOHEXANEDIONE-1',3'-2'YL) METHYL-3 HYDROXY-4 COUMARINE, SOLVANT $CDCl_3$ (-55°C)

Spectre de R.M.N.($CDCl_3$ 10 %) 100 MHz

δ =	1,16 ppm	6P (S)	
	2,37 (A)	2P (S)	
	2,54 (B)	2P (T)	J ∿ 0,6 Hz
	3,22 (C)	2P (T)	J ∿ 0,6 Hz
	7,2-7,8	4P (M)	

L'attribution des 3 groupes méthylène peut être faite à partir des résultats obtenus par double irradiation.

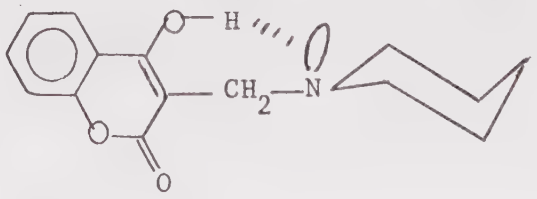
. irradiation à 2,37 ppm ⟶ les 2 triplets ne sont pas modifiés

. irradiation à 3,22 ppm ⟶ le triplet à 2,54 ppm se transforme en singulet

En conséquence, le méthylène à 3,22 ppm qui est attribué de manière univoque au groupe CH_2 du pont, présente un couplage lointain 5J avec l'un des groupes CH_2 du cycle dimédone et pas avec l'autre. Il s'agit du groupe CH_2 (B) et le couplage est du type homoallylique.

De plus, on peut ajouter qu'il existe un échange conformationnel rapide (inversion partielle du cycle dimédone) qui rend les méthyles équivalents.

Remarque : la base de Mannich intermédiaire présente de nombreux phénomènes d'échanges conformationnels.



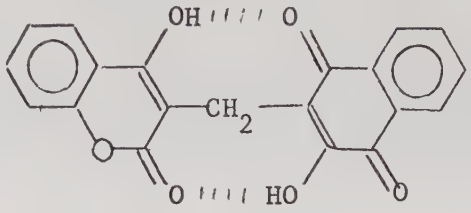
43

Outre la rotation restreinte par liaison hydrogène (δ_{OH} = 8,9 ppm à 37°C) de l'entité hydroxy-4 coumarine, on doit tenir compte de l'inversion de l'azote trigonal et de l'inversion du cycle pipéridinique(136)(la protonation de l'atome d'azote permet toutefois d'éliminer ce phénomène inversion).

Les quatre molécules suivantes ont été synthétisées mais l'étude prévue en R.M.N. n'a pu être réalisée du fait de l'insolubilité de ces produits. La double chélation est toutefois mise en évidence par infra-rouge.

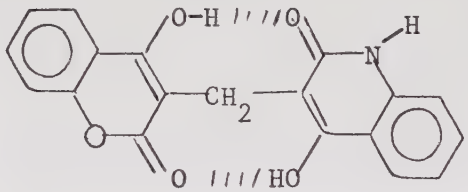
On prévoit un dédoublement du signal des OH à basse température, et l'apparition d'un système AB pour les 2 protons du pont.

2.1.3 (Hydroxy-2' naphtoquinone-1',4'-3' yl) méthyl-3 hydroxy-4 coumarine



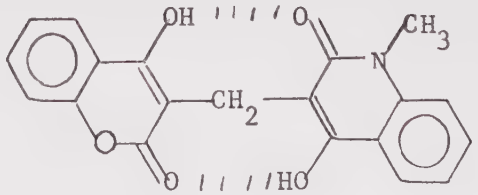
46

2.1.4 (Dihydro-1',2' oxo-2' hydroxy-4' quinoléinyl-3') méthyl-3 hydroxy-4 coumarine



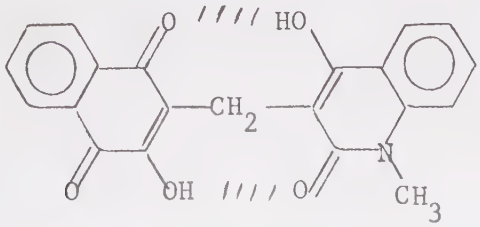
47

2.1.5 (Méthyl-1' dihydro-1',2' oxo-2' hdyroxy-4' quinoléinyl-3') méthyl-3 hydroxy-4 coumarine



48

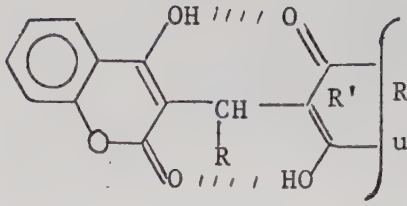
2.1.6 (Méthyl-1' dihydro-1',2' oxo-2' hydroxy-4' quinoléinyl-3') méthyl-3 hydroxy-2 naphtoquinone-1,4



49

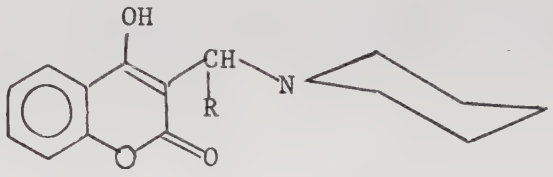
2.2 Bis β-dicétones mixtes isostères des analogues structuraux du Dicoumarol (R ≠ H)

Formule générale :



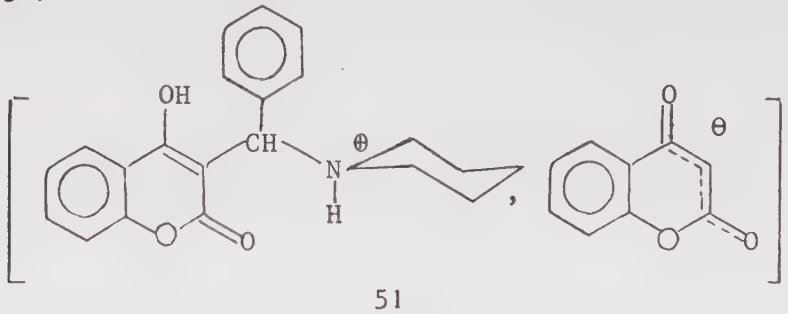
R' désigne une β-dicétone

La synthèse de molécules de ce type nécessite le passage par des bases de Mannich intermédiaires obtenues à partir d'aldéhydes autres que le formaldéhyde. Des bases de Mannich de ce type ont déjà été



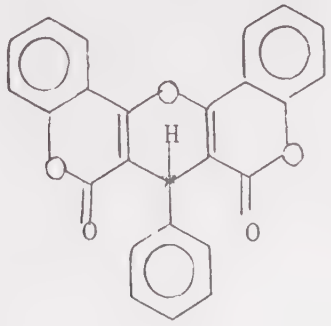
obtenues par J. AKNIN (137) et D. MOLHO (138) avec des phénols substitués.

Pour notre part, nous avons abouti au sel de pipéridinium 51 (R = Φ) suivant :



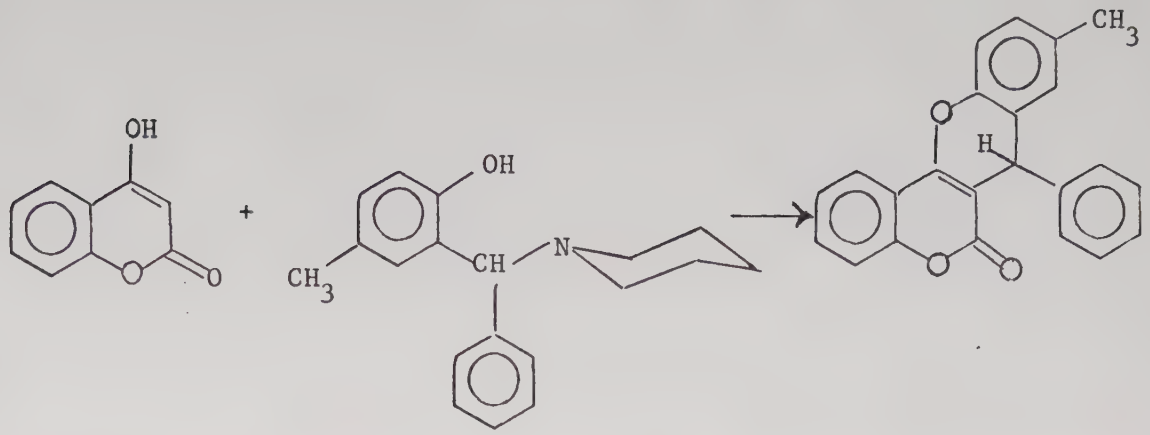
51

qui dans les conditions utilisées pour la synthèse du produit 45 conduit à l'anhydride 52



52

D. MOLHO(138)avait également obtenu un anhydride selon la réaction qui suit :



Nous ne sommes donc pas parvenus à réaliser la synthèse d'une bis β-dicétone mixte isostère des analogues structuraux du Dicoumarol (R ≠ H).

III - CONCLUSIONS

L'étude stéréodynamique effectuée sur les Dicoumarols a été généralisée à des analogues structuraux symétriques et dissymétriques présentant le motif central bis-β-dicétone. Le phénomène de rotation empêchée par des liaisons hydrogène n'est évidemment décelable que dans le cas des bis-β-dicétones énolisées. Dans cette classe de molécules, les conclusions retenues pour les Dicoumarols peuvent être généralisées. Cependant dans de nombreux cas, une étude approfondie s'est révélée impossible du fait de l'insolubilité de ces produits.

Nous avons retenu et étudié plus particulièrement la (5,5' diméthyl-cyclohexanedione-1',3'-2'yl)-méthyl-3 hydroxy-4 coumarine qui présente des propriétés intermédiaires entre celles du Dicoumarol et celles de la diméthone.

C H A P I T R E V

PARTIE EXPERIMENTALE : SYNTHESE et ANALYSE des PRODUITS ETUDIES

I - DICOUMAROLS : composés 1 à 19

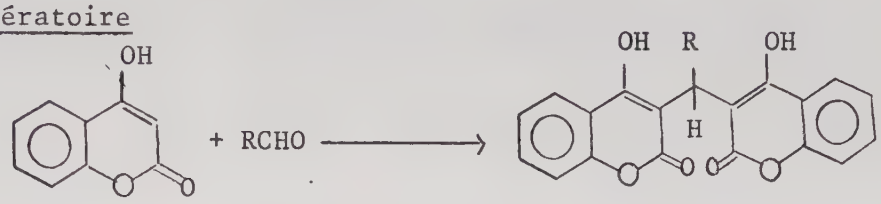
II - ANALOGUES STRUCTURAUX du DICOUMAROL : composés 20 à 58

PARTIE EXPERIMENTALE : SYNTHESE et ANALYSE des PRODUITS ETUDIES

I - DICOUMAROLS (Tableaux 23 à 27)

Certains de ces produits nous ont été gracieusement fournis par les laboratoires pharmaceutiques fabricants. Ils sont signalés par un astérisque. Les autres ont été préparés selon le mode opératoire de W.R. SULLIVAN et Coll (4).

. Mode opératoire



L'aldéhyde de départ (20 % en excès) est additionné à une solution à 25 % d'hydroxy-4 coumarine dans l'éthanol absolu, portée à 60°C. La solution est portée à reflux pendant 1 heure puis laissée au repos et refroidie. Le produit de condensation précipite. Il est recristallisé dans l'éthanol ou un mélange éthanol-dioxanne jusqu'à point de fusion constant.

Les rendements ne sont mentionnés qu'à titre indicatif. Notre objectif étant l'obtention par des moyens rapides d'une série de composés et non l'optimisation d'une réaction. Ils ont été calculés directement sur les quantités de composé brut obtenu.

Spectres de R.M.N.

Les spectres de R.M.N. ont été enregistrés à 60 MHz ou 100 MHz sur divers appareils dont les performances étaient adaptées aux cas étudiés :

A 60 (VARIAN), T 60 (VARIAN), R 12 (PERKIN-ELMER), HA 100_D (VARIAN), HR 100 (VARIAN), MH 100 (JEOL).

Le solvant est le chloroforme deutérié, sauf indication contraire, il a été conservé sur Na_2CO_3 afin d'éviter la présence d'impuretés acides ; les concentrations sont de 10 % (P/V)(*).

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au T.M.S. (concentration 1 %) comme référence interne, sauf indication contraire. Les valeurs des déplacements chimiques des protons OH échangeables, très sensibles à la température sont donnés à 37°C.

(*) Les solutions étaient séchées sur tamis moléculaires 4 Å activé pendant au moins 24 heures avant utilisation, certaines ont été dégazées sous vide dans l'azote liquide et les tubes ont été scellés.

Les abréviations utilisées pour la description des spectres sont :

S = singulet
D = doublet
d.D = doublet de doublet
d.T = doublet de triplet
T = triplet
Q = quadruplet
M = multiplet
J = constante de couplage en Hertz

Spectres I.R.

Les spectres I.R. ont été enregistrés sur les appareils suivants, selon la résolution désirée :

- PERKIN-ELMER 137 G : double faisceau à réseaux
- PERKIN-ELMER 21 : double faisceau à optique en NaCl
- PERKIN-ELMER 457 : double faisceau à réseaux

soit en phase solide en suspension dans KBr, soit en solution dans le chloroforme dans des cellules de trajet optique 0,1 mm. Le papier d'enregistrement, précalibré, a été préétalonné au moyen des bandes caractéristiques d'un film de polystyrène. Les fréquences sont données en cm^{-1} et sont exactes à 4 cm^{-1} près pour la région 4000-2000 cm^{-1} et 2 cm^{-1} pour la région 2000-650 cm^{-1}.

Les abréviations utilisées pour la description des spectres sont :

FF = bande très intense
F = bande forte
m = moyenne
f = faible
ff = très faible
e = épaulement

Seules les fréquences significatives et les bandes identifiées sont mentionnées.

Spectres U.V.

Les spectres U.V. ont été enregistrés sur SAFAS Spectralux et PERKIN-ELMER 402 dans l'éthanol à 95 %. Les valeurs des maxima sont données à 0,5 nm près.

Spectres de masse

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectrographe HITACHI PERKIN-ELMER (R.M.U. G.E.) à 70 eV : on a utilisé le procédé d'introduction directe.

Micro-analyses

Les micro-analyses ont été effectuées par le service de micro-analyse de la SORBONNE de M. DORME. L'erreur absolue admise est de 0,4 % pour l'expression en carbone.

Points de fusion

Les points de fusion ont été mesurés sur microscope à platine chauffante LEITZ et sur banc KOFLER. Aucune correction n'a été effectuée.

PREPARATION des DICOUMAROLS

	R	% R^dt	F°C	Formule brute	M	C calculé %	C trouvé %	H calculé %	H trouvé %	Solvant de recristallisation
1 (*)	H		288-289	$C_{19}H_{12}O_6$	336,3	67,85	67,64	3,60	3,66	
2	CH_3	69	176-178	$C_{20}H_{14}O_6$	350,3	68,57	68,89	4,03	4,23	Alcool/dioxanne
3	CH_2-CH_3	69	143-144	$C_{21}H_{16}O_6$	364,3	69,22	69,06	4,43	4,19	Alcool/dioxanne
4	$CH_2-CH_2-CH_3$	88	124-126	$C_{22}H_{18}O_6$	378,4	69,83	70,06	4,80	4,92	Alcool/dioxanne
5	$CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	72	113	$C_{23}H_{20}O_6$	392,4	70,40	70,59	5,14	5,52	Alcool/dioxanne
6 (**)	CH_2-O-CH_3		156-157	$C_{21}H_{16}O_7$	380,3	66,31	65,95	4,24	4,34	Alcool
7 (***)	$CH_2-CH_2-SCH_3$		154-155	$C_{22}H_{18}O_6S$	410,4	64,39	64,15	4,42	4,46	Alcool/dioxanne
8	$CH<^{CH_3}_{CH_3}$	78	209-210	$C_{22}H_{18}O_6$	378,4	69,83	69,62	4,80	5,08	Alcool
9	$CH_2-C_6H_5$		190-192	$C_{26}H_{18}O_6$	426,4	73,23	72,95	4,26	4,19	Alcool/acétone
10 (****)	$-COO-CH_2-CH_3$		154-157 177-182	$C_{22}H_{16}O_8$	408,3	64,70	64,52	3,95	4,05	Benzène/acétone
11	$-C_6H_5$		228-229	$C_{25}H_{16}O_6$	412,4	72,81	72,69	3,91	4,03	Alcool/chloroforme
12	$-C_6H_4-CH_3$	77	268-270	$C_{26}H_{18}O_6$	426,4	73,23	73,08	4,26	4,50	Alcool/chloroforme
13	$-C_6H_4-O-CH_3$	90	248	$C_{26}H_{18}O_7$	442,4	70,58	70,39	4,10	4,47	Alcool/chloroforme
14	$-C_6H_4-NO_2$	49	234-235	$C_{25}H_{15}NO_8$	457,4	65,65	65,83	3,30	3,59 (a)	Alcool/chloroforme
15	$-C_6H_4-Cl$	75	256	$C_{25}H_{15}ClO_6$	446,4	67,20	67,01	3,36	3,10	Alcool/chloroforme
16	$Cl-C_6H_4$		220-221	$C_{25}H_{15}ClO_6$	446,4	67,20	67,28	3,36	3,67	Alcool/chloroforme
17	$-CH=CH-C_6H_5$		198-200	$C_{27}H_{18}O_6$	438,4	73,96	73,71	4,14	4,38	
18			dec.	$C_{23}H_{14}O_7$	402,3					
19			224-226 (b) dec.	$C_{23}H_{14}O_6S$	418,3	66,03	65,90	3,37	3,48	Alcool/chloroforme

(*) LABORATOIRE POINTET-GIRARD
(**) LABORATOIRE DEROL
(***) LABORATOIRE VALPAN
(****) LABORATOIRE AUCLAIR

(a)

Ncal.	Ntr.
3,06	2,93

(b) produit jaune

TABLEAU 24

SPECTRES de R.M.N. des DICOUMAROLS

R	OH_2 [S]	OH_1 [S]	Arom [M]	CH tertiaire du pont
H	11,31 =	11,31	7,2-8,1	3,83 [S]
CH_3	11,90	11,33	7,1-8,1	4,70 [Q] (J = 7,46)
CH_2-CH_3	11,98	11,20	7,1-8,2	4,40 [T] (J = 7,80)
$CH_2-CH_2-CH_3$	12,03	11,21	7,1-8,2	4,50 [T] (J = 7,82)
$CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	12,05	11,18	7,1-8,2	4,46 [T] (J = 7,85)
CH_2-O-CH_3	11,53 =	11,53	7,2-8	4,81 [Q] (J ≃ 5,95) syst. AB_2
CH_2-S-CH_3	12,01	11,26	7,1-8,1	4,71 [T] (J = 7,00)
$CH(CH_3)_2$	12,05	11,16	7,1-8,2	4,05 (J =11,20)
$CH_2-C_6H_5$	12,25	11,10	7,1-8,2	4,86 [Q] (J ≃ 8,00) syst. AB_2
$-COO-CH_2-CH_3$	11,16 =	11,16	7,1-8,2	5,40 [S]
$-C_6H_5$	11,46 =	11,46	7,1-8,2	6,04 [S]
$-C_6H_4-CH_3$	11,40 =	11,40	7,1-8,2	6,06 [S]
$-C_6H_4-OCH_3$	11,33 =	11,33	6,8-8,2	6,06 [S]
$-C_6H_4-NO_2$	11,48 =	11,48	7,2-8,3	6,10 [S]
$-C_6H_4-Cl$	11,50 =	11,50	7,1-8,2	5,99 [S]
$-C_6H_4-Cl$	sommets des signaux inappréciables		7,1-8,2	6,12 [S]
$-CH=CH-C_6H_5$	11,58 =	11,58	7 -8,2	5,64
furyle	11,53 =	11,53	7,1-8,2	6,03 [S]
thiényle	11,63 =	11,63	6,9-8,2	6,26 [S]

Spectres I.R. des DICOUMAROLS (tableau 25, spectre 32 et tableau 26, spectre 33)

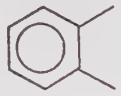
D'une manière générale, l'aspect des spectres I.R. est semblable pour tous les Dicoumarols étudiés. On a distingué 7 zones caractéristiques du spectre.

① - ν = 2000-3500 cm^{-1}
- 2500-2700

} bandes de vibration de valence O - H caractéristiques des acides carboxyliques dimères

②

- 3 bandes carbonyles environ 1670, 1660, 1650 - dont la position est abaissée par liaison hydrogène
- environ 1620, 1615, 1600
- et 1560 - 4 bandes de vibration de VALENCE C = C caractéristiques du système aromatique
- 750 - vibration de déformation C-H aromatique en dehors du plan, caractéristique d'une disubstitution aromatique en ortho.



③ - bande caractéristique du substituant R

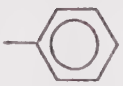
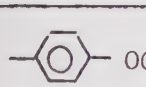
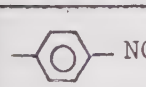
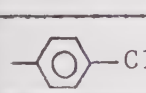
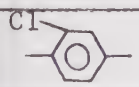
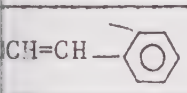
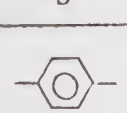
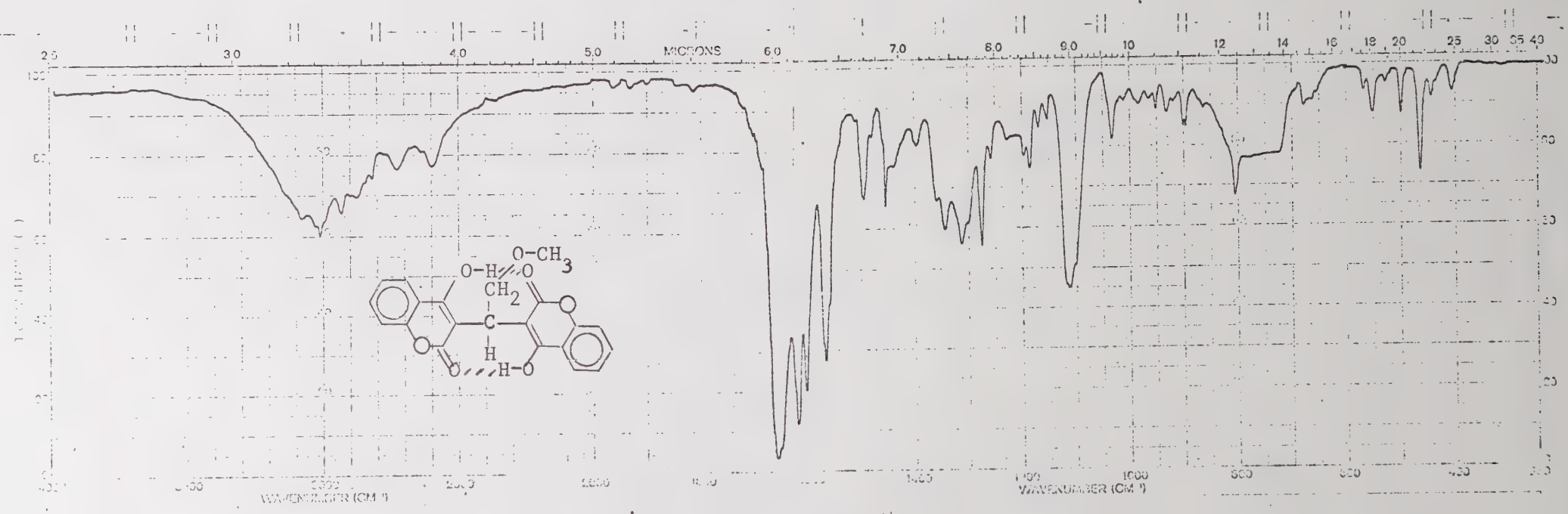
par exemple R =  700 cm^{-1}

TABLEAU 25

SPECTRES I.R. des DICOUMAROLS -(KBr 0,3 %)

R ν^{cm-1}	①	①	②	②	②	②	③
	2000-3500	2760, 2730, 2618 (2680, 2645)	1656, 1649, 1642	1625, 1615, 1600	1566		
H_3	2000-3500	2720, 2600	1655, 1650, 1640	1617, 1613, 1599	1562	762	
H_2-CH_3	2000-3500	2722, 2596	1655, 1650, 1640	1617, 1613, 1602	1563	753,762	
$H_2-CH_2-CH_3$	2000-3500	2725, 2602	1663, 1658, 1645	1620, 1604	1568	754,762	
$H_2-CH_2-CH_2-CH_3$	2000-3500	2725, 2600	1663, 1658, 1650	1619, 1604	1567	755,759	
H_2-OCH_3	2000-3500	2726, 2603 (2680, 2640)	1666, 1656, 1645	1620, 1604	1568	766	111
$H_2-CH_2-S-CH_3$	2000-3500	2719, 2598	1663, 1658, 1649	1618, 1614	1563	757	
$H<^{CH_3}_{CH_3}$	2000-3500	2725, 2600	1655, 1650, 1645	1617, 1613, 1604	1563	761,766	
H_2	2000-3500	2723, 2595	1666, 1658, 1650	1620, 1603	1566	757	
$COO-CH_2-CH_3$	2000-3500	2733, 2603	1663, 1658, 1650	1617, 1613, 1602	1566	754,760	173
	2000-3500	2732, 2610 (2684, 2645)	1671, 1664, 1653	1620, 1613, 1605	1564	763	70
	2000-3500	2725, 2615 (2680, 2647)	1670, 1665, 1652	1618, 1614, 1604	1563	769	283
	2000-3500	2722, 2600	1665, 1656, 1650	1618, 1614, 1599	1564	764	151
	2000-3500	2727, 2605	1666, 1663, 1652	1619, 1614, 1604	1563	764	
	2000-3500	2718, 2595 (2640)	1666, 1658, 1650	1618, 1614, 1604	1566	758	
	2000-3500	2733, 2600 (2690, 2640)	1674, 1666, 1650	1618, 1614, 1604	1566	766	
	2000-3500	2738, 2610 (2682, 2645)	1665, 1656, 1651	1619, 1614, 1603	1568	766	
	2000-3500	2728, 2605 (2680, 2645)	1665, 1656, 1651	1618, 1614, 1603	1565	765	
	2000-3500	2728, 2610 (2684, 2650)	1670, 1664, 1654	1618, 1613, 1603	1562	764	

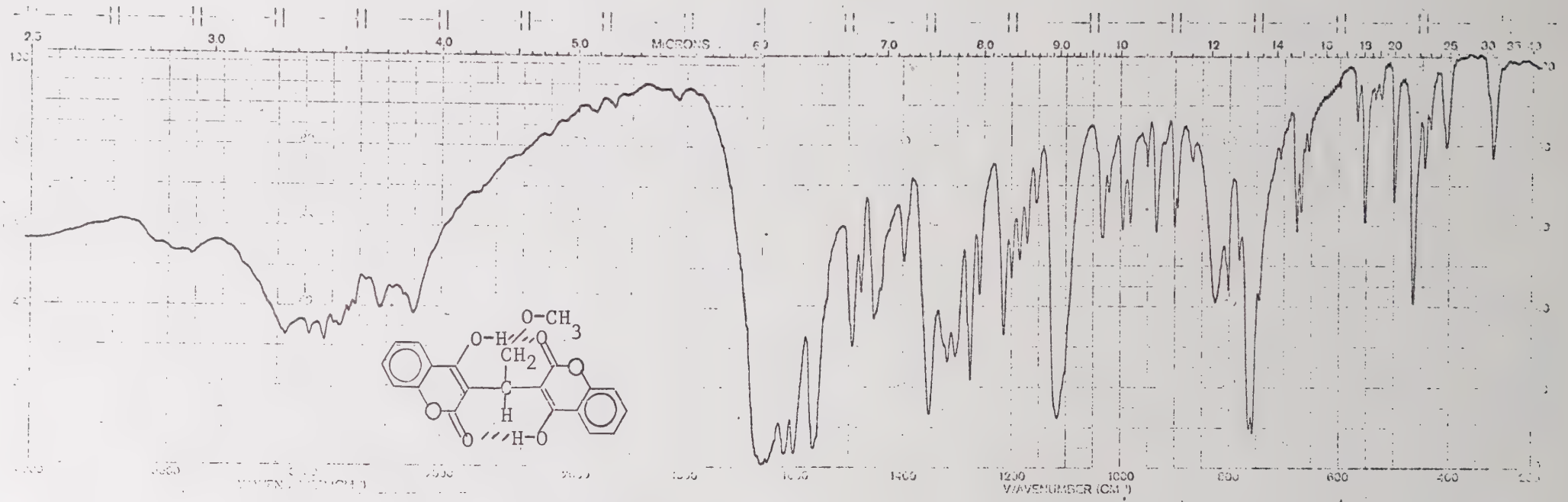


32. SPECTRE I.R. du DICOUMAROL (R = CH_2-O-CH_3), SOLVANT $CHCl_3$, 3,3 %

TABLEAU 26

SPECTRES I.R. des DICOUMAROLS -($CHCl_3$ 3,3 %)

R	①	①	②	②	②	②	③
	2000-3500	2705, 2605	1659	1632	1603	1574	
$-CH_3$	2000-3500	2725, 2600	1658	1620	1604	1567	
$-CH_2-CH_3$	2000-3500	2725, 2600	1658	1619	1604	1567	
$-CH_2-CH_2-CH_3$	2000-3500	2730, 2600	1658	1619	1604	1567	
$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	2000-3500	2725, 2600	1657	1619	1604	1567	
$-CH_2-O-CH_3$	2000-3500	2725, 2600	1657	1620	1604	1567	
$-CH_2-CH_2-S-CH_3$	2000-3500	2725, 2600	1658	1619	1604	1568	
$-CH<^{CH_3}_{CH_3}$	2000-3500	2725, 2600	1658	1619	1604	1568	
$-CH_2-C_6H_5$	2000-3500						
$-COO-CH_2-CH_3$	2000-3500	2735, 2600	1658	1621	1604	1570	
$-C_6H_5$	2000-3500	2730, 2605	1664	1618	1604	1567	
$-C_6H_4-CH_3$	2000-3500	2730, 2600	1660	1619	1604	1568	
$-C_6H_4-OCH_3$	2000-3500	2730, 2600	1660	1619	1604	1568	
$-C_6H_4-Cl$	2000-3500	2730, 2600	1660	1619	1604	1567	
$-C_6H_4(Cl)$	2000-3500	2725, 2600	1660	1620	1604	1568	
$-CH=CH-C_6H_5$	2000-3500	2730, 2600	1659	1619	1603	1568	
	2000-3500	2730, 2600	1664	1620	1604	1568	
	2000-3500	2735, 2600	1665	1619	1604	1568	
$-C_6H_4-NO_2$	2000-3500	2730, 2600	1659	1618	1602	1567	



33. SPECTRE I.R. du DICOUMAROL ($R = CH_2\text{-}O\text{-}CH_3$), KBr 0,3 %

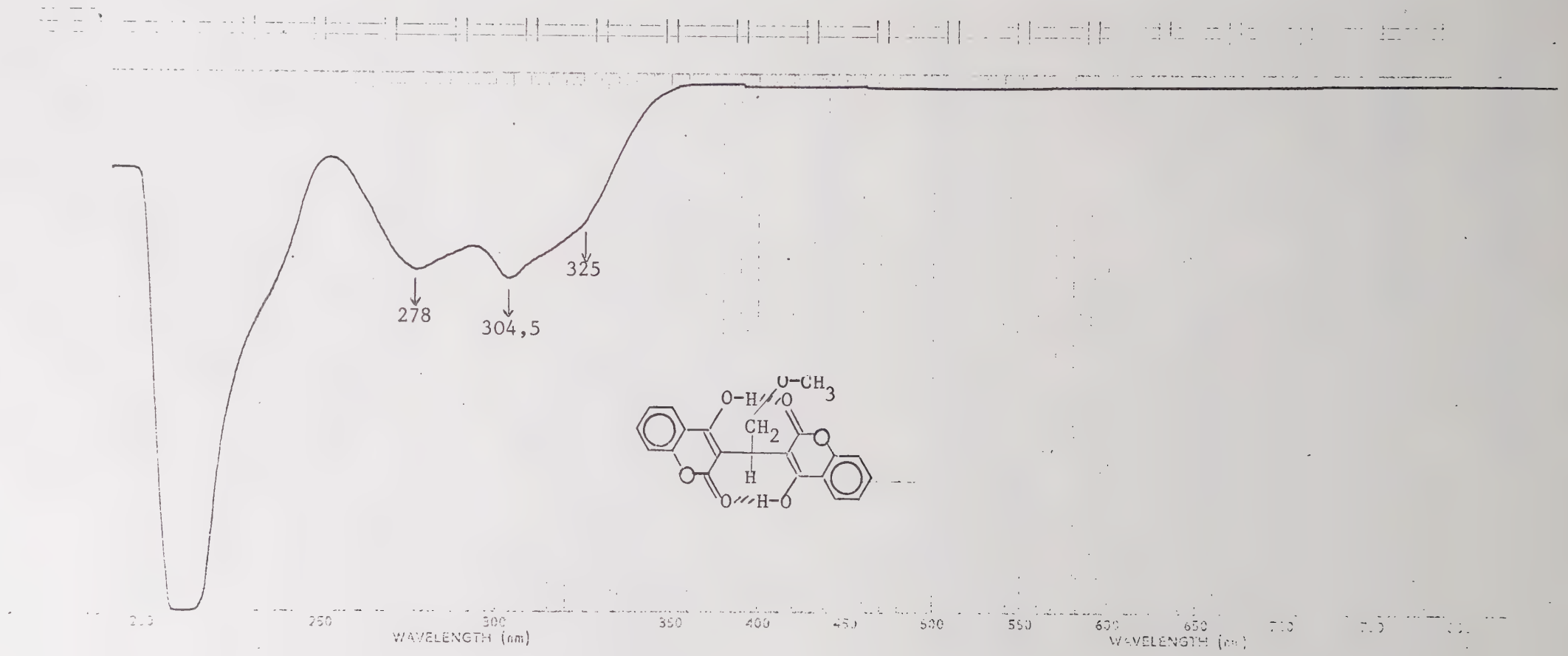
TABLEAU 27

SPECTRES U.V. des DICOUMAROLS (Ethanol 95 %)

R	λ max. nm	λ max. nm	e
H	276,5	303	325
CH_3	279,5	304,5	325
CH_2-CH_3	280,5	305	325
$CH_2-CH_2-CH_3$	280	305,5	326
$CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	280	305	327
CH_2-O-CH_3	278	304,5	325
$CH_2-CH_2-S-CH_3$	279,5	305	326
$CH(CH_3)_2$	280	305,5	325
$CH_2-C_6H_5$	280,5	305	326
$COO-CH_2-CH_3$	276,5	304	326
C_6H_5	279	305	325
$C_6H_4-CH_3$	278,5	305,5	326
$C_6H_4-OCH_3$	280	305,5	325
$C_6H_4-NO_2$	279	305	327
C_6H_4-Cl	278,5	305	326
C_6H_4-Cl	277,5	305,5	326
$CH=CH-C_6H_5$	273	288,5	319
	278	304,5	326
	280	304	325

D'une manière générale, on note 2 maxima vers 280 nm et 305 nm et 1 épaulement à 325 nm

(Tableau 26, spectre 34)

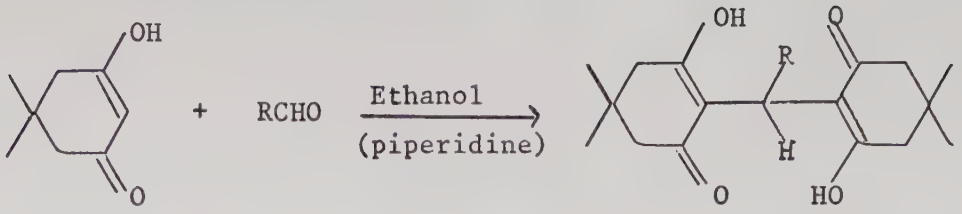


34. SPECTRE U.V. du DICOUMAROL (R = CH_2-OCH_3), SOLVANT ETHANOL 95

II - ANALOGUES STRUCTURAUX du DICOUMAROL

DIMETHONES (bis-dimédones)

Mode opératoire :



A 20 ml d'une solution à 10 % de dimédone dans l'éthanol, portée à léger reflux, on ajoute 1 g d'aldéhyde dans 50 ml d'éthanol à 50 % (il est parfois nécessaire d'ajouter quelques gouttes de pipéridine pour catalyser la réaction). Un précipité apparait rapidement au refroidissement. Les produits sont recristallisés dans le méthanol.

20 Formaldéhyde (R = H)

$C_{17}H_{24}O_4$

M = 292,3

F = 191-192°C

I.R. ($CHCl_3$ 3,3 %) 2000-3500 bande large d'OH chélaté,
1590 (F) 1610 (F) doublet

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %,37°C) 1,08 ppm 12P (S) ~ 11,16 2P (S)
2,26 8P (S)
3,08 2P (S)

21 Acétaldéhyde (R = CH_3)

$C_{18}H_{26}O_4$

M = 306,4

F = 141-142°C

I.R. ($CHCl_3$ 3,3 %) 2000-3500 bande large d'OH chélaté, 1598 (F)

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %,37°C) 1,03 ppm 12P (S) 10,50 1P (S)
1,48 3P (D) J = 7,4 Hz 12,33 1P (S)
2,26 8P (S)
4,13 1P (Q) J = 7,4 Hz

22 Propionaldéhyde (R = CH_2-CH_3)

$C_{19}H_{28}O_4$

M = 320,4

F = 156-157°C

I.R. ($CHCl_3$ 3,3 %) 2000-3500 bande large d'OH chélaté, 1585 (F)

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %,37°C) 0,81 ppm 3P (T) J = 7,2 Hz 3,80 1P (T) J = 8,0 Hz
1,05 12P (S)
2,02 2P (M) OH non perceptibles,
2,25 8P (S) bandes très larges

23 Isobutyraldéhyde (R = CH-$(CH_3)_2$)

$C_{20}H_{30}O_4$

M = 334,5

F = 153-154°C

I.R. ($CHCl_3$ 3,3 %) 2000-3500 bande large d'OH chélaté, 1594 (F), 1365-1380 doublet(

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %,37°C) 0,81 ppm 6P (D) J = 6,2 Hz 2,88 1P (M) J = 6,2 ; 11,1 H
1,03 12P (D) 3,38 1P (D) J =11,1
2,24 8P (S) (pic principal)
10,05 1P (S)
12,33 1P (S)

24 Benzaldéhyde (R =)

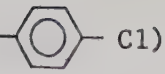
$C_{23}H_{28}O_4$

M = 368,5

F = 197-198°C

I.R. ($CHCl_3$ 3,3 %) 2000-3500 bande large d'OH chélaté, 1594 (F), 698 (m)

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %,37°C) 1,14 ppm 12P (S) 7,17 5P (M)
2,37 8P (S) 10,57 1P (S)
5,54 1P (S) 11,76 1P (S)

25 p.Clorobenzaldéhyde (R =  Cl)

$C_{23}H_{27}O_4Cl$

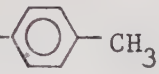
M = 403,0

F = 144-146°C

I.R. ($CHCl_3$ 3,3 %) 2000-3500 bande large d'OH chélaté, 1591 (F), 1370 (F)

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %)

1,15 ppm	12P (S)	7,13	4P (M)
2,37	8P (S)	10,93	1P (S)
5,46	1P (S)	11,74	1P (S)

26 p.Tolualdéhyde (R =  CH_3)

$C_{24}H_{30}O_4$

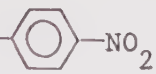
M = 382,6

F = 138-140°C

I.R. ($CHCl_3$ 3,3 %) 2000-3500 bande large d'OH chélaté, 1590 (F), 1370 (m)

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %,37°C)

1,12 ppm	12P (S)	7,02	4P (M)
2,28	3P (S)	10,60	1P (S)
2,36	8P (S)	11,83	1P (S)
5,51	1P (S)		

27 p.Nitrobenzaldéhyde (R =  NO_2)

$C_{23}H_{27}O_6N$

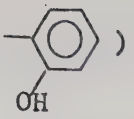
M = 413,4

F = 192-194°C

I.R. ($CHCl_3$ 3,3 %) 2000-3500 bande large d'OH chélaté, 1592 (F), 1515 (m), 1350 (F)

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %,37°C) syst. A_2B_2

1,16 ppm	12P (S)	7,68	4P (M)
2,41	8P (S)	10,93	1P (S)
5,53	1P (S)	11,43	1P (S)

28 Salicylaldéhyde (R = )

$C_{23}H_{26}O_4$

M = 366,4

F = 208-209°C

I.R. ($CHCl_3$ 3,3 %) 2000-3500 bande large d'OH chélaté, 1645(m) 1612(F) 1386(F) 1236(F)

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %, 37°C)

1,00 ppm 6P (S)	2,32 2P (S)	7,01 4P (M)
1,02 3P (S)	2,37 2P (S)	10,42 1P (S)
1,12 3P (S)	2,53 2P (S)	
1,97 2P (S)	4,70 1P (S)	

29 Acide glyoxylique (R = COOH)

$C_{18}H_{24}O_6$

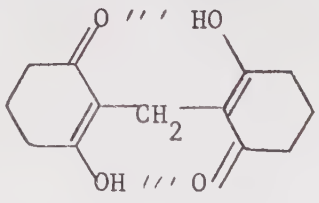
M = 336,4

F = 213-214°C

I.R. ($CHCl_3$ 3,3 %) 2000-3500 bande large acide, 1710 (m), 1603 (F)

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %, 37°C)

1,06 ppm 12P (S)
2,32 8P (S)
4,92 1P (S)
10,08 3P (S)

30 Méthylène-2,2' bis (cyclohexanedione-1,3) 

$C_{13}H_{16}O_4$

M = 236,2

Préparation selon le mode opératoire de F.E. KING et D.G.E. FELTON (140).

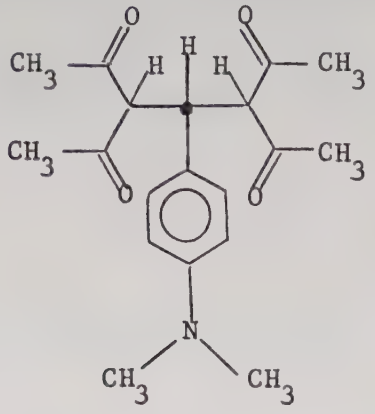
F = 134°C

I.R. (KBr 0,3 %) 2000-3500 bande large d'OH chélaté, 1600-1580 (F) doublet

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %, 37°C)

1,8 -3 ppm (M) 12P
3,13 ppm (S) 2P
11,96 ppm (S) 2P (OH)

31 N diméthylamino-4" benzylidène-3,3' bis (pentanedione-2,4)



$C_{19}H_{25}O_4N$

M = 331,4

Préparation selon le mode opératoire de W.T. SMITH et J.T. SELLAS (128).

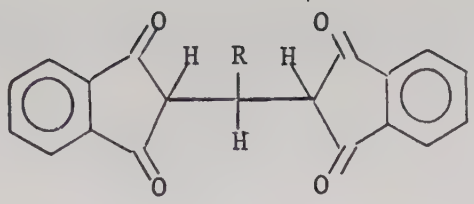
F = 180-181°C

		C	H	N
Analyse	calculé %	68,86	7,60	4,23
	trouvé %	68,41	7,69	4,30

I.R. ($CHCl_3$ 10 %) 3480 (m), 1725 (F), 1700 (F), 1522 (F), 1360 (F)

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %,37°C) 1,31 ppm (S) 3P 2,62 ppm (D) 2P 6,8-7,4 ppm (M) 4P
1,75 (S) 3P 2,98 (S) 6P
2,08 (S) 3P 3,2-4,2 (M) 4P

BIS-INDANEDIONES-1,3



32 Ethylidène-2,2' bis (indanedione-1,3) (R = CH_3)

$C_{20}H_{12}O_4$

M = 316,3

Préparation selon (141).

F = 155°C

I.R. ($CHCl_3$ 10 %) 3430 (f), 3340 (f) 2 OH énoliques
3025 (m), 1742 (F), 1709 (FF), 1595 (F), 1260 (F)

(KBr 0,3 %) 3425 (f), 3355 (m), 1740 (F) , 1705 (FF), 1590 (F), 1262 (F)

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %) système AB_2X_3 complexe non totalement analysé

1,28 ppm (D) 3P, valeur à mi-chemin des 2 signaux du doublet
2,80 (M) 1P, pic principal du multiplet
3,58 (D) 2P, valeur à mi-chemin des 2 signaux du doublet
7,7-8,1 (M) 8P

33 Benzylidène-2,2' bis (indanedione-1,3) (R = —⟨◯⟩)

$C_{25}H_{14}O_4$

M = 378,4

Préparation selon (142).

F = 162°C (déc)

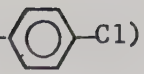
I.R. ($CHCl_3$ 10 %) 3435 (f) 3025 (m) 1744 (F) 1709 (FF) 1595 (F) 1255 (F) 700 (m)

(KBr 0,3 %) 3420 (f) 1740 (F) 1700 (FF) 1592 (F) 1252 (F) 702 (m)

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %) système AB_2 des 3 protons du pont

δ_A = 3,90 ppm J_{AB} = 7,40 Hz
δ_B = 4,22 ppm

7-7,5 ppm (M) 5P
7,5-8,1 ppm (M) 8P

34 Chloro-4" benzylidène-2,2' bis (indanedione-1,3) (R =  Cl)

$C_{25}H_{13}O_4Cl$

M = 412,9

Préparation selon (143).

F = 152°C

I.R. ($CHCl_3$ 10 %) 3440 (f) 3025 (m) 1744 (F) 1709 (FF) 1593 (F) 1255 (F) 823 (m)
(KBr 0,3 %) 3430 (f) 1746 (F) 1707 (F) 1590, 1602 doublet, 1256 (F) 823 (m)

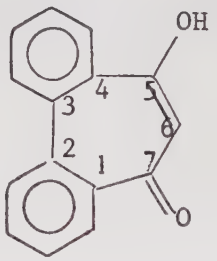
RM.N. ($CDCl_3$ 10 %) système AB_2 des 3 protons du pont

δ_A = 3,90 ppm · J_{AB} = 7,30 Hz

δ_B = 4,23 ppm

7-7,5 ppm (M) 4P
7,5-8,1 (M) 8P

35 Dioxo-5,7 dihydro-6,7-5H-dibenzo [a-c] -cycloheptène



$C_{15}H_{10}O_2$

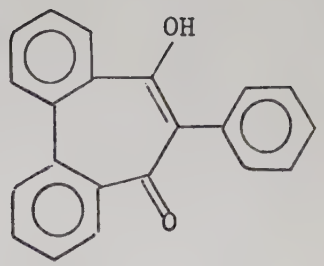
M = 222,2

Préparation selon W. RIED et R. CONTI (144).

F = 167°C

I.R. (KBr 0,3 %) mise en évidence d'une association en dimère bande large
2000-3500 (2660, 2530), 1582 (F) 1525 (FF) 1220 (F) 770 (F) 736(m)

36 Dioxo-5,7 phényl-6-dihydro-6,7-5H-dibenzo [a-c]. cycloheptène



$C_{21}H_{14}O_2$

M = 298,3

Préparation selon B. ALEKSIEV et MILOŠEV (145).

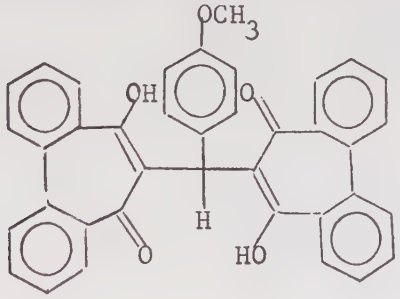
F = 182-183°C [litt. 183-184°C(145)]

		C	H
Analyse	calculé %	84,54	4,73
	trouvé %	84,72	4,96

I.R. (KBr 0,3 %) 2000-3500 bande large d'OH chélaté,
1604 (F), 1589 (F), 756 (F), 740 (F), 688 (F)

R.M.N. (C_6D_6 10 %) 7-7,4 ppm protons aromatiques
5,1 ppm fraction de proton correspondant à 0,3 proton attribuable à la forme β dicétone

37 Méthoxy-4" benzylidène-6,6' bis (dioxo-5,7 dihydro-6,7-5H-dibenzo [a-c]-cycloheptène)



$C_{38}H_{26}O_5$

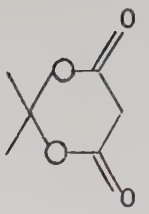
M = 562,6

Préparation : 888 mg du produit 35 et 272 mg d'aldéhyde anisique sont portés à reflux dans l'alcool à 95 % pendant 1 heure. Au refroidissement, des critaux jaunes apparaissent. Ils sont recristallisés dans l'alcool.

F = 201°C (aiguilles jaunes)

I.R. (KBr 0,3 %) 2000-3500 bande large d'OH chélaté, 2840 (f), 1683 (m)

38 Diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3

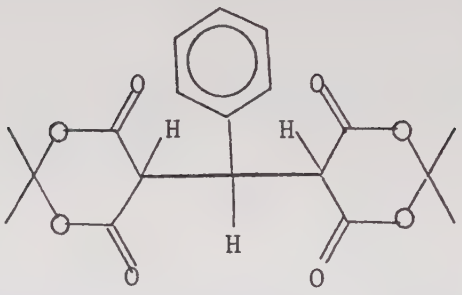


$C_6H_8O_4$

M = 144,1

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %) 1,74 ppm [S] 6P
3,66 ppm [S] 2P

39 Benzylidène-5,5' (diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3)

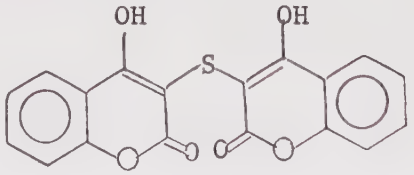


$C_{19}H_{20}O_2$

M = 280,3

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %) 1,76 ppm [S] 6P
3 protons formant un système A_2B non analysable par manque de résolution
7-7,5 ppm [M] -5P

40 Thio-3,3' bis (hydroxy-4 coumarine)



$C_{18}H_{10}O_6S$

M = 354,3

Préparation selon le mode opératoire de A. KLOSA (146).

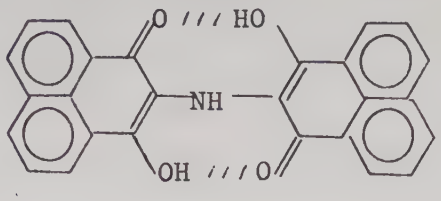
F = 309 °C (dec)

		C	H	S
Analyse	calculé %	61,01	2,82	9,04
	trouvé %	60,87	2,91	8,95

I.R. (KBr 0,3 %) 2000-3500 bande large d'OH chélaté, 1690 (F)

R.M.N. (DMSO 10 %) (peu soluble) 7-8,1 ppm (M) protons OH non repérés car en état d'échange avec les traces d'eau contenues dans le DMSO.

41 Imino-2,2' bis (hydroxy-3 oxo-1 phénalène)(*) (147)



$C_{26}H_{15}O_4N$

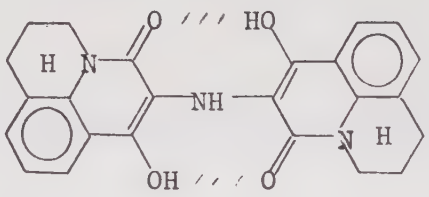
M = 405,4

F > 310°C (aiguilles ôcres)

I.R. (KBr 0,3 %) 3330 (m), 2000-3500 bande large d'OH chélaté, 1637 (F)

R.M.N. produit insoluble dans les solvants usuels.

42 Imino-3,3' bis (hydroxy-4 oxo-2 triméthylène-1,8 dihydro-1,2 quinoléine)(*) (148)



$C_{24}H_{21}O_4N_3$

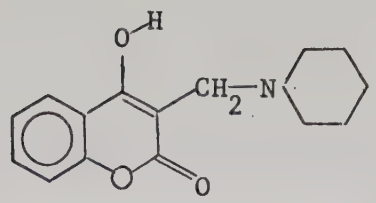
M = 415,4

F = 267°C (poudre blanche)

I.R. (KBr 0,3 %) 3330 (m), 2000-3500 bande large d'OH chélaté, 1635-1640 (F)

R.M.N. produit insoluble dans les solvants usuels.

(*) Nous remercions le professeur H. WITTMANN (Université de GRAZ, Autriche) pour le don de cette molécule.



43 Pipéridinométhyl-3 hydroxy-4 coumarine

$C_{15}H_{17}O_3N$

M = 259,3

Préparation selon le mode opératoire de D.N. ROBERTSON et K.P. LINK (139). Les caractéristiques spectroscopiques de ce produit n'ont pas été publiées.

F = 181-182°C (déc) (paillettes blanches)

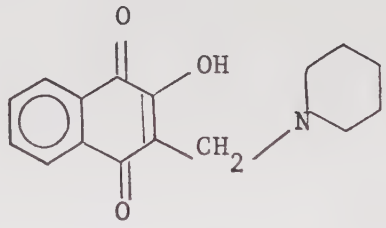
Rendement = 47 % (porté à 76 % après addition d'éther dans le filtrat)

		C	H	N	O
Analyse :	calculé %	69,48	6,61	5,40	18,51
$C_{15}H_{17}O_3N$	trouvé %	69,87	6,91	5,55	18,47

I.R. (KBr 0,3 %) 3400 (m), 1660 (F), 1595 (F), 1520 (F), 1460 (F), 1042 (FF) 765 (F), 756 (F)

U.V. (EtOH 95 %) λmax = 288 nm
297 nm

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 % A60) δ = 1,9 ppm (6P) M
2,5-4 (4P) M
4,19 (2P) S
6,9-7,7 (3P) M
7,7-8,0 (1P) M
8,9 (1P) S



44 Pipéridinométhyl-3 hydroxy-2 naphtoquinone-1,4

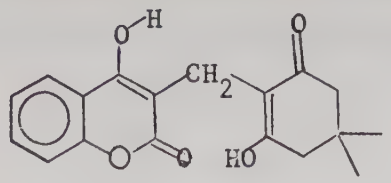
$C_{16}H_{17}O_3N$

M = 271,3

Préparation : même méthode que précédemment, toutefois, ce produit n'avait pas été préparé par D.N. ROBERTSON et K.P. LINK (139).

F = 160°C (dec) cristaux rouge vif.

45 (5',5' diméthyl cyclohexanedione-1',3'-2' yl)-méthyl-3 hydroxy-4 coumarine



$C_{18}H_{18}O_5$

M = 314,3

Préparé selon le brevet LAROCHE-NAVARRON (149). Les caractéristiques spectroscopiques de ce produit n'ont pas été mentionnées dans le brevet.

F = 193-194°C (poudre blanche)

Rendement = 52 %

		C	H
Analyse $C_{18}H_{18}O_5$	calculé %	68,78	5,77
	trouvé %	68,60	5,87

I.R. (KBr 0,3 %) 3500-2000 (bande large), 2740 (m), 2630 (m), 1657 (F), 1628 (F) 1603 (F), 1577 (F), 748 (F)

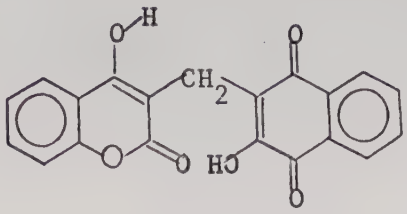
($CHCl_3$ 3,3 % ; 0,1 mm) 3500-2000 (bande large), 2745 (m), 2620 (m), 1657 (F), 1629 (F) 1603 (F), 1577 (F)

U.V. (EtOH) λ max. = 273 nm
235, 285, 308, 329

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %) HA 100 à 0°C

δ =			
1,13 ppm	6P	(S)	
2,32-2,34 ppm	2P	(D)	
2,40	2P	(S)	
3,50	2P	(Q)	syst. AB $J_{AB} \simeq 15$ Hz
7,2-7,6	3P	(M)	
7,85-8,0	1P	(M)	
10,92	1P	(S)	
12,05	1P	(S)	

46 (Hydroxy-2' naphtoquinone-1',4'-3' yl) méthyl-3 hydroxy-4 coumarine



$C_{20}H_{12}O_6$

M = 348,3

Préparation : 1,5 g de la base de Mannich de l'hydroxy-4 coumarine et 1,0g d'hydroxy-2 naphtoquinone-1,4 sont dissous (portés à ébullition) dans 250 cc de benzène anhydre porté à ébullition pendant 1 heure. La solution rouge est extraite par une solution sodique à 1 %. Après acidification, le précipité obtenu est recristallisé dans le benzène.

F = 243°C (déc) (poudre jaune)

		C	H
Analyse $C_{20}H_{12}O_6$	calculé %	68,96	3,47
	trouvé %	68,97	3,33

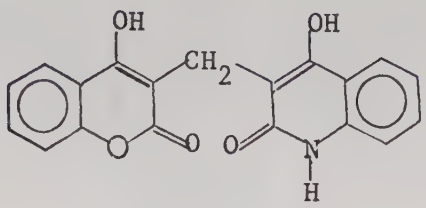
I.R. (KBr 0,3 %) 3500-2000 (bande large), 2745 (m), 2615 (m), 1683 (F), 1625 (FF) 1605 (F), 1572 (F), 763 (F)

R.M.N. produit insoluble dans les solvants usuels

Toutefois, on distingue avec peine (S.A. 500, R.M.N. A60)

δ = 3,80 ppm (2P) S
7,2-8,3 ppm (8P) M
11,13 ppm (2P) S

47 (Dihydro-1',2' oxo-2' hydroxy-4' quinoléinyl-3') méthyl-3 hydroxy-4 coumarine



$C_{19}H_{13}O_5N$

M = 335,3

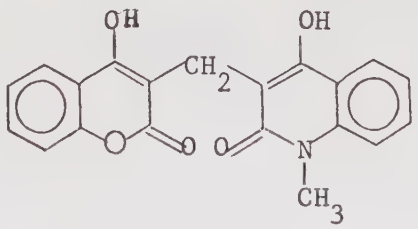
Préparation : 1,5 g de la base de Mannich de l'hydroxy-4 coumarine et 1 g d'hydroxy-4 carbostyryl sont dissous dans 150 cc de benzène anhydre et portés à ébullition pendant 1 heure. La solution refroidie est extraite par une solution sodique à 10 %. Après acidification, le produit est recristallisé dans l'alcool benzylique.

F = 294-295°C

I.R. (KBr 0,3 %) 2000-3500 bande large d'OH chélaté, 1660 (F)

R.M.N. : produit insoluble dans les solvants usuels.

48 (Méthyl-1' dihydro-1',2' oxo-2' hydroxy-4' quinoléinyl-3') méthyl-3 hydroxy-4 coumarine



$C_{20}H_{15}O_5N$

M = 349,3

Préparation : 1,5 g de la base de Mannich de l'hydroxy-4 coumarine et 10 g de méthyl-1 dihydro-1,2 oxo-2 hydroxy-4 quinoléine sont dissous dans 150 cc de benzène anhydre et portés à ébullition pendant 1 heure. La solution est extraite par une solution sodique à 10 %. Après acidification, le produit obtenu est recristallisé dans l'acide acétique.

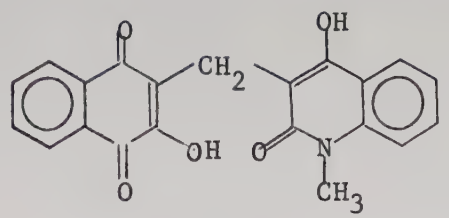
F = 252°C (cristaux blancs)

			C	H	N
Analyse	$C_{20}H_{15}O_5N$	calculé %	68,76	4,33	4,01
		trouvé %	69,02	4,46	4,08

I.R. (KBr 0,3 %) 3500-2000 (bande large), 2750 (m), 2692 (m) 1660 (F), 1630 (F), 1605 (F), 1568 (F), 762 (F)

R.M.N. produit insoluble dans les solvants usuels.

49 (Méthyl-1' dihydro-1',2' oxo-2' hydroxy-4' quinoléinyl-3') méthyl-3 hydroxy-2 naphtoquinone-1,4



$C_{21}H_{15}O_5N$

M = 361,3

Préparation : comme précédemment

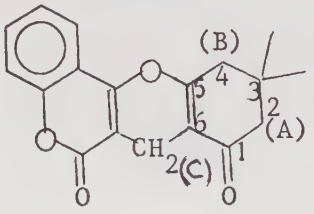
F = 255°C dec (cristaux orangés)

		C	H	N
Analyse $C_{21}H_{15}O_5N$	Calculé %	69,80	4,18	3,88
	Trouvé %	70,08	3,99	3,68

I.R. (KBr 0,3 %) 3500-2000 (bande large), 2720 (m), 1730 (m), 1680 (F), 1613 (F), 1603 (F), 1573 (F), 770 (m)

R.M.N. produit insoluble dans les solvants usuels.

50 [(Diméthyl-3',3' cyclohexène-5' one-1') 5'-6']-2,3 : (coumarino-3",4")-5,6 pyrone



$C_{18}H_{16}O_4$

M = 296,3

Le produit 45 (500 mg) est dissous dans un mélange de méthanol et d'acide sulfurique (35 ml/5 ml). La solution résultante est portée à reflux durant 1 heure. Après refroidissement, des cristaux apparaissent. Ils sont filtrés, lavés à l'eau et recristallisés 2 fois dans le méthanol.

F = 236-238°C (aiguilles incolores)

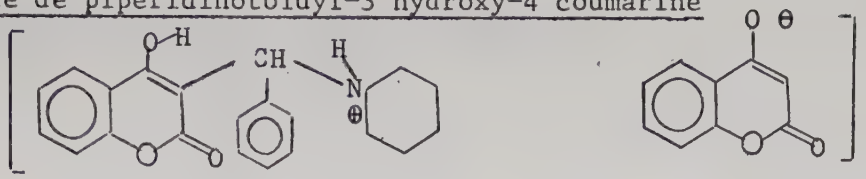
Rendement = 75 %

		C	H
Analyse $C_{18}H_{16}O_4$	Calculé %	72,96	5,44
	Trouvé %	72,60	5,43

I.R. (KBr 0,15 %) ν cm^{-1} = 1710 (F), 1665 (F), 1632 (m), 1610 (m) 754 (m)
($CHCl_3$ 5 % 0,1 mm) ν cm^{-1} = 1720 (F), 1666 (F), 1630 (m), 1612 (m)

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %) HA 100 δ = 1,16 ppm (6P) S
2,37 $(2P)_A$ S
2,54 $(2P)_B$ T 5 J $\simeq$ 0,6 Hz
3,22 $(2P)_C$ T 5 J $\simeq$ 0,6 Hz
7,2-7,8 (4P) massif

51 Coumarinylate de pipéridinotoluyl-3 hydroxy-4 coumarine



$C_{30}H_{27}O_6N$

M = 497,5

Mode d'obtention

1,70 g d'hydroxy-4 coumarine est dissous dans 4 ml d'alcool à chaud. On ajoute 1,0 g de benzaldéhyde et 0,85 g de pipéridine. La solution est portée à reflux pendant 4 heures. Des cristaux apparaissent au refroidissement et après addition d'éther.

F = 233-235°C (déc)

		C	H
Analyse $C_{30}H_{27}O_6N$	Calculé %	72,42	5,47
	Trouvé %	72,24	5,71

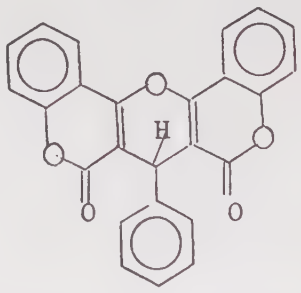
I.R. (KBr 0,3 %) 2000-3500 bande large de sel (2840,2730,2625,2520,2420),1670 (F)

R.M.N. ($DMSd_6$ 10 %)

δ = 1,57 ppm	(6P)	M
δ = 2,8-3,2	(4P)	M
δ = 6,39	(1P)	S
δ = 7-7,8	(11P)	M
δ = 7,8-8,2	(2P)	M

2 protons non attribués entre 7 et 8,5 ppm

52 Phényl-1 (dicoumarino-3',4')-2,3 : 5,6 pyrone-4



$C_{25}H_{14}O_5$

M = 394,4

Préparation : il s'agit d'un produit obtenu fortuitement selon l'opération suivante :

le produit 51 (4,83 g) est porté à reflux dans l'anhydride acétique (45 cc) en présence de dimédone (1,55 g) durant 4 heures. Un produit blanc précipite au refroidissement.

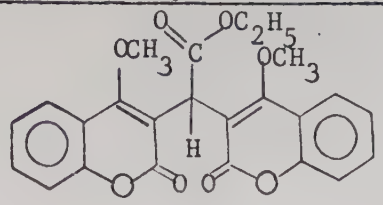
F > 350°C

		C	H
Analyse $C_{25}H_{14}O_5$	Calculé %	76,14	3,58
	Trouvé %	76,19	3,83

I.R. (KBr 0,3 %) 3060 (f) 1720 (FF) 1665 (F) 1609 (F) 1576 (m) 1365 (F) 766 (F) 700 (m)

R.M.N. produit insoluble dans les solvants usuels.

53 Bis (méthoxy-4 coumarine-3 yl) acétate d'éthyle



$C_{24}H_{20}O_8$

M = 436,4

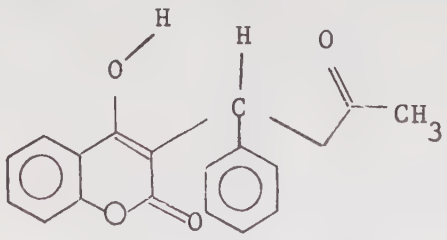
Préparation selon KNOBLOCH (151)

F = 145°C (paillettes blanches)

I.R. ($CHCl_3$ 3 %) 2855 (f), 1720 (FF), 1620 (F), 1195 (m)

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %)			
1,30	ppm (T)	3P	(J = 7 Hz)
4,03	(S)	6P	
4,29	(Q)	2P	(J = 7 Hz)
5,50	(S)	1P	
7,1-7,8	(M)	8P	(aromatiques)

54 (α-acétonylbenzyl)-3 hydroxy-4 coumarine (*)



$C_{19}H_{16}O_4$

M = 308,3

F = 161°C

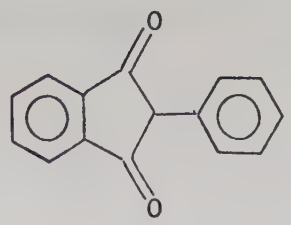
I.R. (Kbr 0,3 %) 3280 (F), 1678 (F), 1610 (F), 1572 (F), 863 (F), 854 (F), 701(F)

U.V. (EtOH 95 %) λ max. = 308 nm ε = 13610

R.M.N. (D_2O)					
	2,26 ppm	(S)	3P	($CO-CH_3$)	7,8-8,2 (M) 2P aromatiques
	2,86	(D)	2P	(J = 7,2 Hz)	
effectué sur	5,10	(T)	1P	(J = 7,2 Hz)	
le sel de	7,1-7,7	(M)	7P	aromatiques	
sodium					

(*) Laboratoires TORAUDE

55 Phényl-2 indanedione-1,3 (*)



$C_{15}H_{10}O_2$

M = 222,2

F = 149°C

		C	H
Analyse $C_{15}H_{10}O_2$	calculé %	81,06	4,54
	trouvé %	81,30	4,50

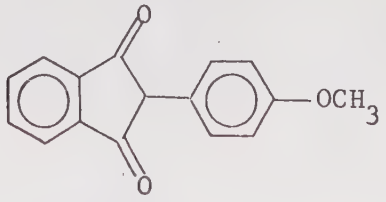
I.R. ($CHCl_3$ 10 %) 3440 (f), 3020 (f), 1750 (F), 1720 (FF), 1257 (F), 696 (F)

(KBr 0,3 %) 3440 (f), 2890 (f), 1746 (F), 1710 (FF), 1223 (F), 705 (F)

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %) (152) :

			($DMSO_{d6}$)
4,24 ppm	(S)	1P (H tertiaire)	7,5-8,0 ppm (M) aromatiques
7,0-7,5	(M)	5P (aromatiques)	
7,7-8,1	(M)	4P (aromatiques)	le produit est totalement énolisé

56 Méthoxy-4' phényl-2 indanedione-1,3 (**)



$C_{16}H_{12}O_3$

M = 262,3

F = 152°C

I.R. ($CHCl_3$ 10 %) 3440 (f), 3020 (m), 2840 (m), 1750 (F), 1710-1720 (FF), 1255 (FF), 810 (F)

(KBr 0,3 %) 3425 (f), 2852 (f), 1745 (F), 1705 (F), 1228 (F), 810 (F)

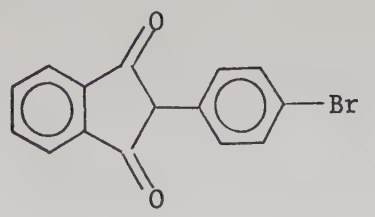
R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %) (152) :

3,76 ppm	(S)	3P	(OCH_3)
4,19	(S)	1P	(H tertiaire)
6,76-7,19	(M)	4P	(aromatiques)
7,73-8,13	(M)	4P	(aromatiques)

*) Laboratoires OBERVAL

**) Laboratoires UNILABO

57 Bromo-4' phényl-2 indanedione-1,3 (*)



$C_{15}H_9BrO_2$

M = 301,1

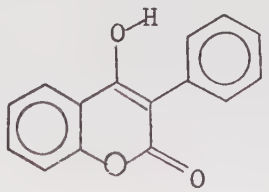
F = 138°C

			C	H
Analyse $C_{15}H_9BrO_2$	calculé	%	59,83	3,01
	trouvé	%	59,85	3,03

I.R. ($CHCl_3$ 10 %) 3444 (f), 3020 (m), 1750 (F), 1710-1720 (F), 1260 (F)
(KBr, 0,3 %) 3430 (f), 2860 , 1741 (F), 1706 (FF), 1225 (F), 805 (F), 760 (F), 752 (F)

R.M.N. ($CDCl_3$ 10 %) 4,25 ppm (S) 1P (H tertiaire)
7,0-7,5 (Q) 4P (aromatiques)
7,7-8,1 (M) 4P (aromatiques)

58 Phényl-3 hydroxy-4 coumarine



$C_{15}H_{10}O_3$

M = 238,2

Préparation selon LINK (153)

F = 265°C (prismes incolores)

			C	H
Analyse	calculé	%	75,62	4,23
	trouvé	%	75,61	4,12

I.R. ($CHCl_3$ à sat.) 3500 (m), 2500-3500 bande large d'OH lié
1715 (F), 1700 (F), 1627 (FF), 700 (F)

(KBr 0,3 %) bande large d'OH lié
1670 (FF), 1608 (FF), 855 (F), 691 (F)

R.M.N. (CF_3CO_2H) 7,0-7,7 ppm (M) - protons aromatiques

(*) Laboratoires PHARMACOTECHNIE

A N N E X E I

R.M.N. DYNAMIQUE - CALCUL des PARAMETRES d'ACTIVATION

I - ETUDE de la FORME du SIGNAL d'ABSORPTION en R.M.N.

1.1 Equations de BLOCH dans le cas d'un échange à 2 sites

1.1.1 Equations de BLOCH dans le cas de 2 sites, en l'absence d'échange

1.1.2 Equations de BLOCH dans le cas de 2 sites, en présence d'échange

1.1.3 Etude de la forme du spectre en fonction de la vitesse d'échange

1.1.3.1 Echange lent

1.1.3.2 Echange rapide

1.1.3.3 Echange intermédiaire

1.2 Traitement quantique des formes de raies : équations d'ALEXANDER

1.2.1 Principe de détermination des spectres théoriques

1.2.2 Application au système AB (cas où J = 0)

II - PRINCIPES de la DETERMINATION EXPERIMENTALE des CONSTANTES de VITESSE et des PARAMETRES d'ACTIVATION

2.1 Equations de BLOCH simplifiées : calcul des durées de vie

2.1.1 Etude de la distance entre les maxima d'absorption

2.1.2 Etude des intensités après coalescence

2.1.3 Autres approximations

2.2 Détermination des constantes de vitesse et des paramètres d'activation

2.2.1 Equation d'EYRING
(détermination de ΔG^* à la température de coalescence
détermination des paramètres d'activation ΔH^* et ΔS^*)

2.2.2 Equation d'ARRHENIUS
(détermination de ΔH^*, ΔS^*, Ea)

III - REALISATION EXPERIMENTALE

3.1 Technologie des mesures de R.M.N. à température variable

3.2 Sources d'erreurs

IV - BIBLIOGRAPHIE d'ARTICLES ou d'OUVRAGES d'INTERET GENERAL en R.M.N. DYNAMIQUE

- - - -

I - ETUDE de la FORME du SIGNAL d'ABSORPTION en RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

1.1 Equations de BLOCH dans le cas d'un échange à 2 sites

Soit un noyau i susceptible de s'échanger entre 2 sites A et B, magnétiquement différents, caractérisés par une fréquence de résonance ν_A et ν_B. La vitesse de cet échange étant fonction de la température, la forme des raies de résonance des sites A et B est également fonction de la température. La solution des équations de BLOCH fournit la forme du signal.

1.1.1 Equations de BLOCH dans le cas de 2 sites et en l'absence d'échange

$$\frac{dG_A}{dt} + \alpha_A G_A = -i\gamma H_1 Mo_A \quad (1a)$$

$$\frac{dG_B}{dt} + \alpha_B G_B = -i\gamma H_1 Mo_B \quad (1b)$$

avec $\alpha_A = \frac{1}{T_{2_A}} - i\,(\omega_A - \omega)$

$G_A = U_A - iV_A$

γ = rapport gyromagnétique du proton

H_1 = intensité du champ de radiofréquence

Mo_A = valeur d'équilibre de la polarisation M_z

M = moment macroscopique par unité de volume

U_A = composante de M le long de H_1

V_A = composante de M perpendiculaire à H_1

T_{2_A} = temps de relaxation transversal

il en est de même pour le noyau B.

1.1.2 Equations de BLOCH dans le cas de 2 sites et en présence d'un échange

. La durée de vie du proton en A est τ_A, en B est τ_B

. Les temps de passage sont supposés nuls.

. Un saut de A en B a pour conséquence une diminution de l'aimantation en A et une augmentation de l'aimantation en B

. On suppose que ces variations peuvent être décrites par une constante de vitesse du premier ordre

$$k_{A\rightarrow B} = \frac{1}{\tau_A} \qquad k_{B\rightarrow A} = \frac{1}{\tau_B}.$$

Les équations de Bloch sont donc modifiées de la manière suivante :

$$\frac{dG_A}{dt} + \alpha_A G_A = -i\gamma H_1 Mo_A + \tau_B^{-1} G_B - \tau_A^{-1} G_A \qquad (2a)$$

$$\frac{dG_B}{dt} + \alpha_B G_B = -i\gamma H_1 Mo_B + \tau_A^{-1} G_A - \tau_B^{-1} G_B \cdot \qquad (2b)$$

Dans les conditions habituelles de réalisation des spectres R.M.N., c'est-à-dire en vitesse de passage lent à travers la résonance, l'aimantation est stationnaire.

Par suite, $\frac{dG_A}{dt} = \frac{dG_B}{dt} = 0$

De même $Mo_A = p_A Mo \quad ; \quad Mo_B = p_B Mo$

Avec $p_A = \frac{\tau_A}{\tau_A+\tau_B} \qquad p_B = \frac{\tau_B}{\tau_A+\tau_B}$

où p_A et p_B sont les populations fractionnelles en A et B ($p_A + p_B = 1$).

G_A et G_B sont donc solutions du système d'équations linéaires :

$$\alpha_A G_A = -i\gamma H_1 Mo_A + \tau_B^{-1} G_B - \tau_A^{-1} G_A$$

$$\alpha_B G_B = -i\gamma H_1 Mo_B + \tau_B^{-1} G_A - \tau_B^{-1} G_B$$

dont la résolution permet de calculer l'aimantation complexe totale :

$$G = G_A + G_B = i\gamma H_1 Mo \frac{\tau_A + \tau_B + \tau_A\tau_B (\alpha_A p_B + \alpha_B p_A)}{(1 + \alpha_A\tau_A) (1 + \alpha_B \tau_B) - 1} \quad (3)$$

La partie imaginaire de cette expression représente l'équation du signal d'absorption.

1.1.3 Etude de la forme du spectre en fonction de la vitesse d'échange

1.1.3.1 Echange lent (basse température)

L'échange est dit lent si :

$$\tau_A \text{ et } \tau_B >> (\omega_A - \omega_B)^{-1} = \frac{1}{2\pi\nu_{AB}} .$$

Lorsque ω se situe au voisinage de ω_A et donc loin de ω_B, le terme G_B est négligeable et

$$G \simeq G_A \simeq i\ \gamma H_1 pA\ Mo \frac{\tau_A}{1 + \alpha_A\tau_A} .$$

En explicitant α_A et extrayant la partie imaginaire de G, l'absorption υ devient :

$$\upsilon = \gamma H_1 Mop_A \tau_A \frac{1 + \frac{\tau_A}{T_{2_A}}}{(1 + \frac{\tau_A}{T_{2A}})^2 + \tau_A^2 (\omega-\omega_A)^2} , \quad (4)$$

Si l'on pose $\frac{1}{T'_{2_A}} = \frac{1}{T_{2_A}} + \frac{1}{\tau_A}$,

l'expression précédente prend la forme de l'équation de BLOCH classique :

$$\upsilon = \gamma H_1 p_A Mo \frac{T'_{2_A}}{1 + T'^2_{2_A}(\omega-\omega_A)^2} \quad (5)$$

La largeur du signal étant reliée à :

$$\frac{1}{T_{2_A}} + \frac{1}{\tau_A} .$$

Le spectre est donc constitué de 2 raies situées à ω_A et ω_B dont la largeur est supérieure à la largeur naturelle.

$$\left(\frac{1}{T_{2_A}} + \frac{1}{\tau_A} \text{ au lieu de } \frac{1}{T_{2_A}} \right.$$

$$\text{et } \frac{1}{T_{2_B}} + \frac{1}{\tau_B} \text{ au lieu de } \left. \frac{1}{T_{2_B}} \right) .$$

1.1.3.2. Echange rapide (haute température)

Les durées de vie τ_A et τ_B sont très faibles, par conséquent les termes $\tau_A\ \tau_B$ sont négligés,

$$G = i\omega_1 Mo\ \frac{\tau_A + \tau_B}{\alpha_A\tau_A + \alpha_B\tau_B} \qquad (6)$$

En explicitant α_A et α_B et en extrayant la partie imaginaire, on obtient le signal d'absorption :

$$\upsilon = \omega_1 Mo\ \frac{\dfrac{p_A}{T_{2_A}} + \dfrac{p_B}{T_{2_B}}}{\left(\dfrac{p_A}{T_{2_A}} + \dfrac{p_B}{T_{2_B}}\right)^2 + (\omega - p_A\omega_A - p_B\omega_B)^2} \cdot \qquad (7)$$

Le signal présente donc l'allure attendue, à condition de poser :

$$\frac{1}{T_2''} = \frac{p_A}{T_{2_A}} + \frac{p_B}{T_{2_B}}$$

$$\upsilon = \omega_1 Mo\ \frac{T_2''}{1 + T_2''^2\ (\omega - p_A\omega_A - p_B\omega_B)^2} \qquad (8)$$

On observe donc un signal unique, situé à

$$\omega = p_A\omega_A + p_B\omega_B$$

dont la largeur est régie par $\dfrac{1}{T_2''}$.

En fait, si τ_A et τ_B ne sont pas négligeables, la largeur est supérieure :

$$\frac{1}{T_2''} = \frac{p_A}{T_{2_A}} + \frac{p_B}{T_{2_B}} + p_A p_B \frac{\tau_A \tau_B}{(\tau_A+\tau_B)} (\omega_A - \omega_B)^2 \quad (9)$$

Dans le cas qui nous concerne, il s'agit de 2 sites également peuplés, $p_A = p_B = \frac{1}{2}$, caractérisés par des temps de relaxation égaux.

$$\frac{1}{T_{2_A}} = \frac{1}{T_{2_B}} = \frac{1}{T_2}$$

Et puisque, par ailleurs $\tau = \tau_A = \tau_B$,

$$\frac{1}{\tau} = \frac{(\omega_A - \omega_B)^2}{8\left[\frac{1}{T_2''} - \frac{1}{T_2}\right]} . \quad (10)$$

1.1.3.3. Echange intermédiaire (température intermédiaire)

Dans ce cas, la forme du signal est donnée par la partie imaginaire de l'équation générale (3).

En posant $\frac{2}{\tau} = \frac{1}{\tau_A} + \frac{1}{\tau_B}$ et explicitant α_A et α_B,

il vient :

$$\upsilon = \omega_1 M_o \frac{1 + \frac{\tau}{2}\left(\frac{P_A}{T_{2_A}} + \frac{P_B}{T_{2_B}}\right)P + QR}{P^2 + R^2} \qquad (11)$$

$$P = \frac{P_A}{T_{2_A}} + \frac{P_B}{T_{2_B}} + \frac{\tau}{2}\left[\frac{1}{T_{2_A} T_{2_B}} - \left(\omega - \frac{\omega_A + \omega_B}{2}\right)^2 + \frac{1}{4}\left(\omega_A - \omega_B\right)^2\right]$$

$$R = \left(\omega - \frac{\omega_A + \omega_B}{2}\right)\left[1 + \frac{\tau}{2}\left(\frac{1}{T_{2_A}} + \frac{1}{T_{2_B}}\right)\right] + \frac{\tau}{4}(\omega_A - \omega_B)\left(\frac{1}{T_{2_B}} - \frac{1}{T_{2_A}}\right) + \frac{1}{2}(P_A - P_B)(\omega_A - \omega_B)$$

$$Q = \frac{\tau}{2}\left(\omega - \frac{\omega_A + \omega_B}{2}\right) - \frac{1}{2}\left(\omega_A - \omega_B\right)\left(P_A - P_B\right)$$

L'allure théorique du signal peut donc être tracée pour différentes valeurs de τ.

1.2 Traitement quantique des formes de raies (équations d'ALEXANDER)

1.2.1 Principe de détermination des spectres théoriques

La description phénoménologique de BLOCH de la résonance magnétique nucléaire suppose un ensemble de spins indépendants. La théorie classique de la forme de raie ne s'applique plus pour des systèmes de spins couplés (sauf peut-être dans le cas où J est petit par rapport au déplacement chimique).

KAPLAN (21) a le premier traité l'étude des processus d'échange en R.M.N. par les méthodes quantiques. Cette étude a été reprise successivement par JOHNSON (22), NEWARK (23) et ALEXANDER (24). Ces théories font appel au traitement de la matrice densité (25).

Considérons une fonction d'onde $\psi(x_1, x_2, \ldots x_i \ldots x_n)$, fonction des coordonnées du système. Cette fonction ψ peut être exprimée dans une base de fonctions

$$\phi_1, \phi_2 \cdots \phi_i \cdots \phi_n$$

orthogonales et normalisées.

$$\psi = C_1\phi_1 + C_2\phi_2 + \ldots C_i\phi_i \ldots + C_n\phi_n$$

$$\text{soit } \psi = \sum_{i=1}^{n} C_i\phi_i$$

Les C_i contiennent tous les termes dépendant du temps et sont utilisés pour définir la matrice densité.

$$\rho ij = \overline{C_i C_j^*}$$ (la barre représente une moyenne d'ensemble)

La matrice densité permet de calculer simplement la valeur moyenne d'un opérateur Q pour une fonction d'onde.

$$\bar{Q} = \int \psi^* Q\psi d\tau$$

$$= \sum_{i,j} C_i^* C_j \int \phi_i^* Q\phi_j d\tau$$

$$= \sum_{i,j} \rho_{ij} Q_{ij}$$

$$\bar{Q} = \text{trace } (\rho, Q)$$

Considérons donc un système de molécules dont la résonance magnétique est décrite par un Hamiltonien de spin $\mathcal{H}$. En utilisant la matrice densité ρ, en absence d'échange, ce système obéit à l'équation de SCHRÖDINGER :

$$\frac{d\rho}{dt} = i\left[\rho, \mathcal{H}\right] \qquad (12)$$

Le problème qui se pose est donc celui de la détermination de ρ dont la dérivée $\frac{d\rho}{dt}$ contient des termes supplémentaires de relaxation $\left(\frac{d\rho}{dt}\right)_{relaxation}$ et d'échange $\left(\frac{d\rho}{dt}\right)_{échange}$

$$\left(\frac{d\rho}{dt}\right)_{relax} = \frac{\rho_o \rho_1}{T_1} - \frac{\rho_{od}}{T_2'} \qquad (13)$$

- ρ_o valeur de ρ à l'équilibre thermique du système en absence de H_1

  ρ_{od} éléments non diagonaux de ρ_o

$$\frac{1}{T_2'} = \frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}$$

$$\left(\frac{d\rho}{dt}\right)_{échange} = \frac{P_\rho P - \rho}{\tau} \qquad (14)$$

où P est l'opérateur d'échange tel que $P^2 = 1$

L'équation générale (12) s'écrit donc :

$$\frac{d\rho}{dt} = i\left[\rho, \mathcal{H}\right] + \frac{P_\rho P - \rho}{\tau} + \frac{\rho_o - \rho}{T_1} - \frac{\rho_{od}}{T_2'} \qquad (15)$$

Dans le cas de la résonance magnétique nucléaire, l'Hamiltonien de spin est composé de différents termes :

$$\mathcal{H} = \mathcal{H}_o + \mathcal{H}_1 + \mathcal{H}_t$$

avec : $\mathcal{H}_o = H_o \Sigma_j \gamma_j I_z^j$

$$\mathcal{H}_1 = \Sigma_j \delta_j I_z^j + \sum_{j<k} J_{jk} I^j I^k$$

$$\mathcal{H}_t = H_1 \Sigma_j \gamma_j \ (I_x^j \cos \omega t + I_y^j \sin \omega t)$$

$\mathcal{H}_o$ décrit l'intéraction des spins avec le champ magnétique statique H_o

$\mathcal{H}_1$ décrit le couplage des spins

$\mathcal{H}_t$ décrit les intéractions de spin avec le champ de radiofréquence H_1

I^j est un opérateur-moment angulaire de spin nucléaire

γ_j est le rapport gyromagnétique

J_{jk} - intéraction de couplage de spin entre les noyaux j et k

δ_j - déplacement chimique du noyau j dans le champ Ho

En R.M.N., on mesure la composante transversale de la magnétisation totale :

$$< \Sigma_j (I_x^j + i I_y^j > = Tr. \{\rho^\omega \Sigma_j \left(I_x^j + i I_y^j \right)\}$$

$$= \sum_{k1} \rho^\omega_{k1} \Sigma_j (I^{j+})_{1k} \quad (16)$$

ρ^ω matrice densité dans le système tournant

Cette dernière relation décrit le spectre de R.M.N.

1.2.2 Application au système AB

Si α décrit l'état de spin + 1/2 et β l'état de spin-1/2, on a les quatre fonctions de base suivantes :

$$\left.\begin{array}{lll} \psi_1 = \alpha\alpha & + & 1 \\ \psi_2 = \alpha\beta & & 0 \\ \psi_3 = \beta\alpha & & 0 \\ \psi_4 = \beta\beta & & -1 \end{array}\right\} \text{transitions permises}$$

Appliquons l'opérateur d'échange P

$$\left.\begin{array}{l} P\psi_1 = \alpha\alpha = \psi_1 \\ P\psi_2 = \alpha\beta = \psi_2 \\ P\psi_3 = \beta\alpha = \psi_3 \\ P\psi_4 = \beta\beta = \psi_4 \end{array}\right\} \equiv \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \psi_1 \\ \psi_2 \\ \psi_3 \\ \psi_4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \psi_1 \\ \psi_2 \\ \psi_3 \\ \psi_4 \end{bmatrix}$$

L'équation (16) s'écrit donc, compte-tenu des transitions permises :

$$< I^{j+} > = \rho_{12} + \rho_{13} + \rho_{24} + \rho_{34}$$

L'équation matricielle $\frac{d\rho}{dt} = 0$ n'est à résoudre que pour ces valeurs de ρ (en considérant l'état stationnaire).

Il reste à résoudre un système de 4 équations à 4 inconnues.

$$\frac{d\rho_{12}}{dt} = \frac{\rho_{13}-\rho_{12}}{\tau} - \frac{\rho_{12}}{T_2} + i\left(\delta - \frac{J}{2} - \Delta\right)\rho_{12} + \frac{1}{2} iJ\rho_{13} + iC = 0$$

$$\frac{d\rho_{13}}{dt} = \frac{\rho_{12}-\rho_{13}}{\tau} - \frac{\rho_{13}}{T_2} - i\left(\delta + \frac{J}{2} + \Delta\right)\rho_{13} + \frac{1}{2} iJ\rho_{12} + iC = 0$$

$$\frac{d\rho_{24}}{dt} = \frac{\rho_{34}\ \rho_{24}}{\tau} - \frac{\rho_{24}}{T_2} + i\left(\delta - \frac{J}{2} - \Delta\right)\rho_{24} + \frac{1}{2} iJ\rho_{24} + iC = 0$$

$$\frac{d\rho_{34}}{dt} = \frac{\rho_{24}\ \rho_{34}}{\tau} - \frac{\rho_{34}}{T_2} - i\left(\delta + \frac{J}{2} + \Delta\right)\rho_{34} + \frac{1}{2} iJ\rho_{34} + iC = 0$$

J = constante de couplage de A et B

2δ = différence des déplacements chimiques

$\Delta = \omega - \omega_o$ $(\omega_o = \gamma H_o)$

$C = \dfrac{\gamma^2 \hbar H_o H_1}{2NkT}$ (N = dimension de la matrice ρ)

Les conditions d'expérience sont celles du passage lent. Les premiers membres peuvent être ainsi pris égaux à 0.

Les solutions du système sont les suivantes :

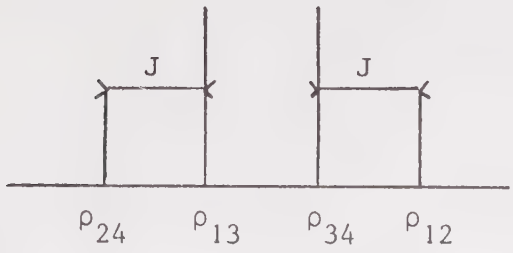
$$\rho_{12} + \rho_{13} = \frac{1 - (\frac{J}{2} - \frac{i}{\tau})/A-}{\Delta + (J/_2 - i/_\tau) - i/T_2 + A-} + \frac{1 + (J/_2 - i/_\tau)/A-}{\Delta + (J/_2 - i/_\tau) - i/T_2 - A-}$$

$$\rho_{24} + \rho_{34} = \frac{1 + (J/_2 + i/_\tau)A+}{\Delta - (J/_2 + i/_\tau) - i/T_2 + A+} + \frac{1 - (J/_2 + i/_\tau)/A+}{\Delta - (J/_2 + i/_\tau) - i/T_2 - A+}$$

$$A^{+}_{-} = \left[\delta^2 + (J/_2 \pm i/_\tau)^2\right]^{1/2}.$$

Les spectres expérimentaux étant des spectres d'absorption, les spectres théoriques correspondants sont décrits par la partie imaginaire de $\rho_{12} + \rho_{13} + \rho_{24} + \rho_{34}$

Aux vitesses d'échange faibles, on a le spectre AB suivant :



On définit une température de coalescence et on obtient une valeur approchée de la constante de vitesse à la coalescence par la relation suivante :

$$k_c = \frac{\pi\sqrt{\delta\nu_{AB}^2 + 6J_{AB}^2}}{\sqrt{2}} \cdot \quad (17)$$

Pour des sites non couplés (cas présent)

$$k_c = \frac{\pi\delta\nu_{AB}}{\sqrt{2}} \cdot \quad (18)$$

Des programmes généraux pour calculatrice permettent désormais de traiter des cas plus complexes (échanges intramoléculaire à plusieurs sites, échanges intermoléculaires ...) (26,27,28).

II - PRINCIPES de la DETERMINATION EXPERIMENTALE des CONSTANTES de VITESSE et des PARAMETRES d'ACTIVATION

2.1 Equations de BLOCH simplifiées : calcul des durées de vie

L'équation donnant la forme de raie peut être soumise dans la plupart des cas à des simplifications permettant une détermination expérimentale des principaux paramètres.

Nous nous limiterons au cas qui nous concerne directement, pour lequel les largeurs de raies et les populations des 2 sites sont égales :

$$T_{2_A} = T_{2_B}$$

$$P_A = P_B$$

$$\tau_A = \tau_B = \tau.$$

2.1.1 Etude de la distance entre les maxima d'absorption

Les positions des maxima sont obtenues en annulant la dérivée par rapport à $\omega - \frac{\omega_A + \omega_B}{2}$ de l'équation (11) simplifiée (29).

Un extremum apparaît à $\Delta\omega = \omega - \frac{(\omega_A + \omega_B)}{2} = 0$

$$\Delta\omega \text{ max.} = \pm \left[-S \left(\frac{2}{\tau} + \frac{4T_2^2}{\tau^2} \right) \pm \sqrt{S} \; \frac{\omega_A - \omega_B}{2} \left(\frac{8T_2^2}{\tau^3} + \frac{16T_2}{\tau^2} + \frac{8}{\tau} \right)^{1/2} \right]^{1/2} \quad (19)$$

$$S = \frac{1}{T_2} + \frac{\tau}{2T_2^2} + \frac{\tau}{8} (\omega_A - \omega_B)^2. \quad (20)$$

Ainsi, la séparation entre les maxima d'absorption $2\Delta\omega$ max. peut donc être déterminée en fonction de τ pour différentes valeurs de T_2 (Fig.21).

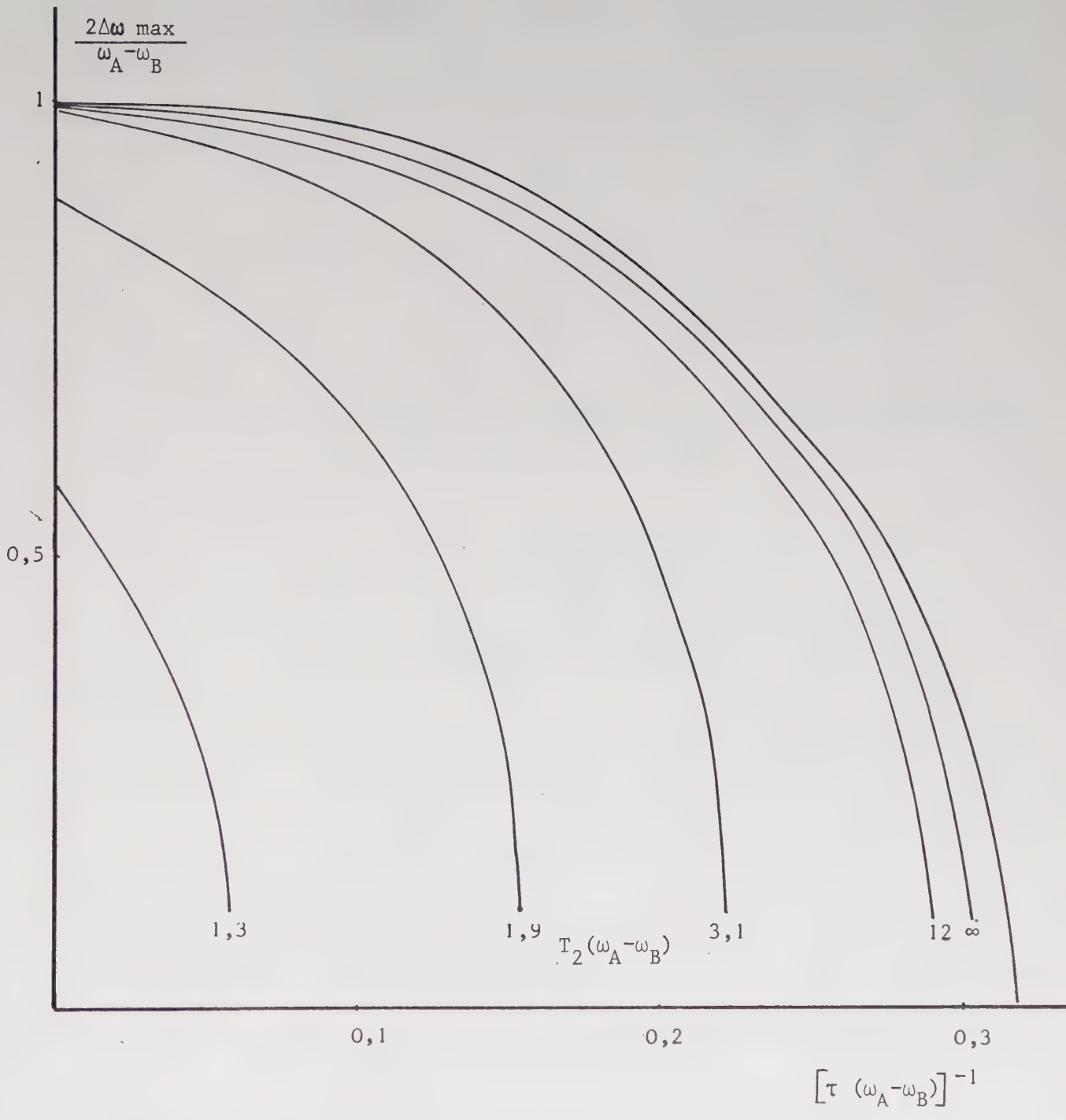


Fig.21 ABAQUE PERMETTANT de CALCULER les DUREES de VIE τ à PARTIR de l'ECART entre les MAXIMA d'ABSORPTION 2 Δω max.

2.1.2 Etude des intensités après coalescence

Les durées de vie après la coalescence sont évaluées en mesurant le rapport de l'intensité observée I à l'intensité en échange très rapide I_o(30).

L'intensité est obtenue en calculant à partir de l'équation (3) la valeur de la magnétisation au point

$$\frac{(\omega_A + \omega_B)}{2}$$

avec

$$\tau_A = \tau_B = \tau \ (p_A = p_B = 1/2).$$

Par ailleurs, l'intensité I_o du signal en échange rapide est d'après (8) : $I_o = \omega_1 M_o T_2$

$$\frac{I}{I_o} = \frac{\dfrac{2}{\tau(\omega_A-\omega_B)} + \dfrac{1}{T_2(\omega_A-\omega_B)}}{\dfrac{1}{T_2(\omega_A-\omega_B)} + \dfrac{2}{\tau(\omega_A-\omega_B)} + T_2\ \dfrac{\omega_A-\omega_B}{4}}. \qquad (21)$$

Des abaques représentant $\frac{I}{I_o}$ en fonction de $\tau\ (\omega_A-\omega_B)$ à différentes valeurs de $T_2\ (\omega_A-\omega_B)$ sont données ; T_2 étant déterminé en échange rapide (Fig. 22).

2.1.3 Autres approximations

Une autre approximation peut également être utilisée lorsque les largeurs naturelles de raies sont égales et négligeables devant $\omega_A-\omega_B$:

$$\frac{1}{T_{2_A}} = \frac{1}{T_{2_B}} \ll(\omega_A-\omega_B), \quad p_A = p_B = 1/2, \quad \tau_A = \tau_B = \tau$$

$$\mathcal{V} = \frac{\omega_1 M_o}{2} \ \frac{\tau(\omega_A-\omega_B)^2}{\tau^2\left[(\omega-\omega_A)(\omega-\omega_B)\right]^2 + 4\left[\omega - \dfrac{\omega_A+\omega_B}{2}\right]}. \qquad (22)$$

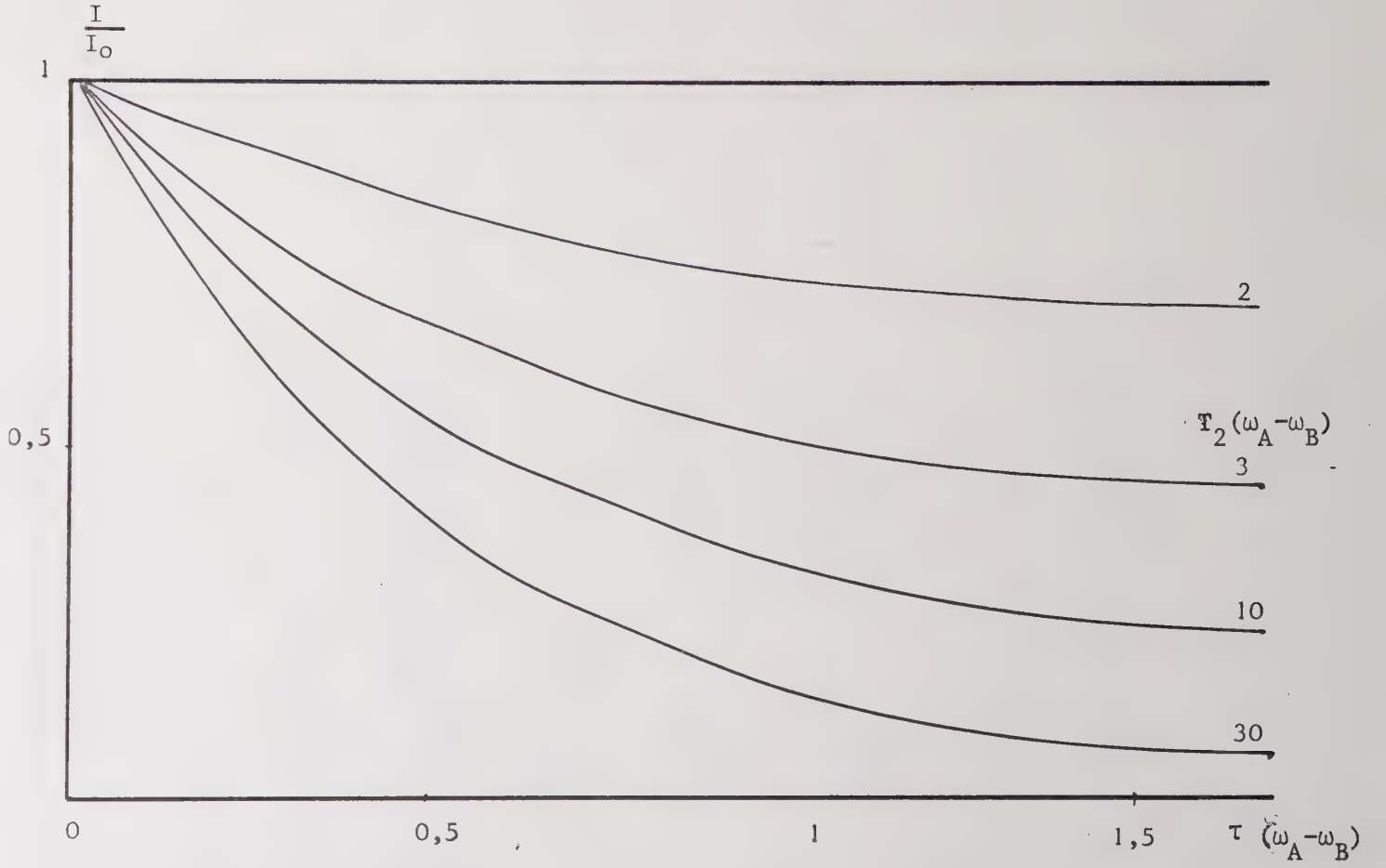


Fig.22 ABAQUE PERMETTANT de CALCULER les DUREES de VIE τ à PARTIR du RAPPORT des INTENSITES $\frac{I}{Io}$

a) Etude de la distance entre les maxima d'absorption

De même que précédemment, en annulant la dérivée de σ :

$$2\Delta\omega \text{ max.} = (\omega_A - \omega_B)\left(1 - \frac{8}{\tau^2 (\omega_A - \omega_B)^2}\right)^{1/2}. \qquad (23)$$

Cette équation n'est valable que lorsque,

$$1 - \frac{8}{\tau^2 (\omega_A - \omega_B)^2} > 0,$$

soit $\tau > \dfrac{\sqrt{2}}{\pi(\nu_A - \nu_B)}$.

Si $\tau \leqslant \dfrac{\sqrt{2}}{\pi(\nu_A - \nu_B)}$,

il y a coalescence ($\Delta\omega$ max. = 0).

La valeur de τ correspondant à la coalescence est la durée de vie critique

$$\tau_c = \frac{\sqrt{2}}{\pi(\nu_A - \nu_B)}.$$

b) Etude des intensités

Compte-tenu de l'équation (4), la valeur de τ s'exprime en fonction de r (31) au moyen de l'expression :

$$\tau(\omega_A - \omega_B) = \pm 2\sqrt{2} \left[r \pm (r^2 - r)^{1/2}\right]^{1/2},$$

$$\text{avec } r = \frac{\text{Imax.}}{\text{Imin.}}. \qquad (24)$$

2.2 Détermination expérimentale des constantes de vitesse et des paramètres d'activation

A partir des modifications spectrales observées en fonction de la température, on peut accéder aux paramètres d'activation du processus dynamique qui est à l'origine de ces modifications.

2.2.1 Equation d'EYRING

Si la constante de vitesse du processus cité est k, l'équation d'EYRING conduit à la relation :

$$k = \frac{1}{\tau} = k_B \frac{fT}{h} \left(e^{-\frac{\Delta G^*}{RT}}\right). \qquad (25)$$

τ = durée de vie

k_B = cte de BOLTZMANN

h = cte de PLANCK

f = coefficient de transmission

R = cte des gaz parfaits

Dans la théorie d'EYRING (32), f représente la probabilité pour qu'un complexe activé se déplaçant sur la courbe de potentiel et atteignant le sommet de la barrière passe de l'état initial à l'état final. L'on peut donc considérer que dans notre cas, la molécule ayant la même probabilité de retourner à l'état fondamental que de poursuivre sa rotation d'une même valeur angulaire ; f = 1/2.

L'enthalpie libre d'activation est donc donnée par la relation :

$$\Delta G^* = 4{,}57\ T_c \left(10{,}02 + \log \frac{T_c}{k_c}\right). \qquad (26)$$

A la température de coalescence T_c, la constante de vitesse k_c est donnée par la relation (18) pour un échange entre 2 sites A et B non couplés :

$$k_c = \frac{\pi}{\sqrt{2}} \delta\nu_{AB} \qquad (18)$$

ou $\delta\nu_{AB}$ représente l'écart limite des 2 raies (à température suffisamment basse).

Les expressions de ΔH^* et ΔS^* peuvent être déterminées à partir de E_a et de logA par les équations suivantes :

$$\Delta H^* = E_a - RT \qquad (29)$$

$$\Delta S^* = R \left[\log\left(\frac{hA}{k_B T}\right) - 1\right]. \qquad (30)$$

Détermination des paramètres thermodynamiques d'activation

A partir de la température de coalescence observée, on accède uniquement à la valeur de la vitesse d'échange à cette température. Il est nécessaire de connaître la vitesse à d'autres températures pour en déduire les paramètres d'activation du phénomène cinétique étudié. Ceci peut être réalisé en étudiant la forme des raies en fonction de la température :

- soit au moyen des formules approchées de GUTOWSKY et coll. (33)
- soit en calculant les spectres théoriques par les équations générales de formes de raies d'ALEXANDER et en comparant les spectres expérimentaux à ces derniers(*).

L'équation d'EYRING peut s'écrire sous la forme :

$$\log \frac{k}{T} = 10{,}02 + \frac{\Delta S^*}{4{,}57} - \frac{\Delta H^*}{4{,}57T} . \qquad (27)$$

avec $\Delta G^* = \Delta H^* - T\Delta S^*$

ΔH^* = enthalpie d'activation

ΔS^* = entropie d'activation

La courbe représentant l'équation $\log \frac{k}{T} = f\left(\frac{1}{T}\right)$ est une droite dont la pente et l'ordonnée à l'origine permettent d'obtenir respectivement ΔH^* et ΔS^*.

2.2.2 Equation d'ARRHENIUS

On peut également accéder à l'énergie d'activation Ea et au facteur de fréquence A en traçant le diagramme d'ARRHENIUS :

$$\log k = \log A - \frac{E_a}{2{,}3RT} \qquad (28)$$

Mais dans ce cas, on suppose que E_a et logA sont indépendants de la température, ce qui évidemment est une approximation.

(*) ce que les ANGLO-SAXONS nomment : "TOTAL LINE SHAPE ANALYSIS"

III - REALISATION EXPERIMENTALE

3.1 Technologie des mesures de R.M.N. en température variable

Les spectres ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre VARIAN $A\text{-}60_A$ équipé d'une sonde à température variable permettant de réaliser des mesures dans l'intervalle de température -100°C, + 200°C et d'un dispositif de régulation thermique V-6040.

Les températures ont été mesurées au moyen des échantillons VARIAN de méthanol et de glycol et des courbes de corrélation fournies par VARIAN entre la distance des signaux (CH_3 et OH pour le méthanol, CH_2 et OH pour le glycol) et la température(*).

Dès que la température de l'échantillon était stabilisée, la courbure, le Y-gradient et le contrôle de phase étaient optimisés visuellement à partir du signal donné par le T.M.S dans des conditions standard. Immédiatement après l'enregistrement du spectre, le signal du T.M.S était de nouveau évalué et la température mesurée ; si la largeur du T.M.S différait de plus de 0,05 Hz et la température de plus de 0,5°C, l'opération était répétée.

Ainsi, à chaque température, 3 spectres étaient enregistrés. Aucun terme correctif n'a été utilisé lors de l'évalution des largeurs de bande puisque le T.M.S était invariant.

Chaque étude était réalisée dans l'intervalle de 12 heures afin de conserver les mêmes caractéristiques opératoires.

---

*) Il semble qu'en fait ces courbes de corrélation doivent être utilisées avec circonspection : le domaine de linéarité étant beaucoup plus réduit qu'il n'y paraît.

3.2 Sources d'erreurs

Malgré ces précautions des causes d'erreurs subsistaient. Il ne s'agissait plus que d'erreurs systématiques inhérentes à la méthode elle-même :

- Erreurs sur la détermination des températures(*)
- Erreurs dues à l'utilisation de formules d'approximation.

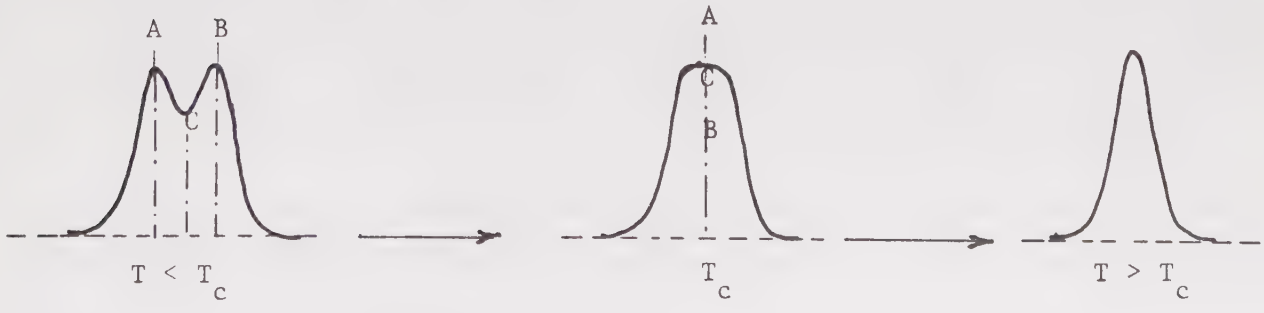
Bien que d'une manière générale une étude complète des formes de raies (TOTAL LINE SHAPE ANALYSIS) soit préférable, l'utilisation attentive des formules d'approximation dans des cas favorables fournit des résultats comparables (34).

Par exemple, une valeur de $\delta\nu_A - \delta\nu_B$ à basse température d'environ 50 Hz correspond à un cas très favorable à l'utilisation de formules d'approximation.

A. ALLERHAND, H.S. GUTOWSKY, J. JONAS et R.A. MEINZER ont fourni une analyse très complète de la précision dans la mesure des paramètres d'activation (35).

La température de coalescence (T_c) a été appréciée visuellement de la manière suivante : c'est la température à laquelle les 2 pics séparés par une "vallée" donnent naissance à un "plateau" et non la température à laquelle le signal moyen commence à apparaître (36).

Mathématiquement, c'est la température à laquelle les 3 points évolutifs A,B,C coïncident.



(*)Certains auteurs utilisent l'indication fournie par un thermocouple cuivre-constantan et prétendent parvenir à minimiser l'erreur sur la mesure de température à ± 0,2°C

IV - BIBLIOGRAPHIE d'ARTICLES ou d'OUVRAGES d'INTERET GENERAL en R.M.N. DYNAMIQUE

J.A. POPLE, W.G. SCHNEIDER et H.J. BERNSTEIN
"High Resolution Nuclear Magnetic Resonance",
Mac GRAW HILL, New-York, N.Y, (1959)

A. LOEWENSTEIN et T.M. CONNOR
Ber. Bunsenges. Physik. Chem., 67, 280 (1963)

J. W. EMSLEY, J. FEENEY et L.H. SUTCLIFF
"High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy" Vol. 1, p. 481
PERGAMON PRESS, Oxford (1965)

L.W. REEVES
"Advances in Physical Organic Chemistry" Vol. 3, Chap. 4
V. GOLD Ed., ACADEMIC PRESS, New-York, N.Y. (1965)

J.J. DELPUECH
Bull. Soc. Chim. France, 2697 (1964)

C.S. JOHNSON, Jr.
"Advances in Magnetic Resonance" Vol. 1
J.S. WAUGH Ed., ACADEMIC PRESS, New-York, N.Y. (1965)

G. BINSCH
"Topics in Stereochemistry" Vol. 3, Chap. 2
E.L. Eliel et N.L. Allinger, INTERSCIENCE PUBLISHERS
New-York, N.Y. (1968)

H. KESSLER
Angew. Chem. Int. Ed. 3, 219 (1970)

J.W. EMSLEY, J. FEENEY et L.H. SUTCLIFFE
"Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy" Vol. 5, p. 33
PERGAMON PRESS, Oxford (1965)

J.M. LEHN,
Fortschr.der Chem. Forschung, 311 (1970)

2ème P A R T I E

C H A P I T R E I

DETERMINATION du PHARMACOPHORE ANTIVITAMINE K

I - RAPPELS de RELATIONS entre la STRUCTURE et l'ACTIVITE BIOLOGIQUE en SERIE ANTIVITAMINE K

- 1.1 Travaux de JANSEN
- 1.2 Travaux de MENTZER
- 1.3 Travaux de GAULTIER
- 1.4 Travaux de VELDSTRA
- 1.5 Travaux de NAUTA

II - APPLICATIONS des RESULTATS de la PREMIERE PARTIE OBTENUS par R.M.N. DYNAMIQUE à la PHARMACOLOGIE MOLECULAIRE des ANTIVITAMINES K

- 2.1 Rappels des résultats obtenus en 1ère partie
- 2.2 Implications pharmacologiques des notions de chiralité
  - 2.2.1 Analogie de configuration des antivitamines K du type bis(hydroxy-4 coumarine)et du type monohydroxy-4 coumarine
  - 2.2.2 Généralisation aux antivitamines K coumariniques et indanedioniques
    - 2.2.2.1 Antivitamines K coumariniques
    - 2.2.2.2 Antivitamines K indanedioniques
  - 2.2.3 Conclusion

III - CONCLUSIONS : PROPOSITIONS pour un SCHEMA du PHARMACOPHORE dans la SERIE des ANTIVITAMINES K COUMARINIQUES et pour un SCHEMA du RECEPTEUR CORRESPONDANT

- 3.1 Caractéristiques statiques du pharmacophore
- 3.2 Caractéristiques dynamiques "
- 3.3 Caractéristiques chiroptiques "
- 3.4 Schéma général du pharmacophore antivitamine K (et du récepteur)

C H A P I T R E I

I - RAPPELS de RELATIONS entre la STRUCTURE et l'ACTIVITE en SERIE ANTI-VITAMINE K

En 1941, CAMPBELL et LINK (155) isolèrent à partir des fourrages fermentés responsables du syndrôme hémorragique des bovidés que SCHOFIELD avait déjà décrit sous le nom de "sweet clover disease" (*), une substance qu'il identifièrent au Dicoumarol. Plusieurs équipes tentèrent alors d'accéder à des analogues structuraux. Nous citerons celles de STAHMAN, HUEBNER et LINK (156), JANSEN (157,158), VON KAULA (158), LEHMAN (159) MENTZER, MEUNIER, LECOQ, BILLET et DAT XUONG (160), MOLHO (161), CHMIELEWSKA (162), GAULTIER (163), HAUW (164), NAUTA (165) parmi les principales.

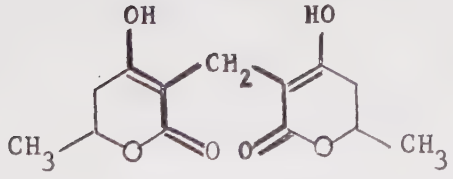
Toutefois, les voies utilisées pour atteindre cet objectif ont été nettement différentes.

1.1 Travaux de JANSEN, JENSEN et VON KAULLA

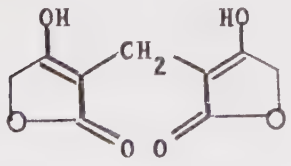
Ces auteurs ont été guidés dans leurs recherches par la conception suivante : l'action physiologique serait avant tout liée à la présence du groupement fonctionnel bis β-dicétone énolisée

Comme le Dicoumarol est une bis hydroxy-4 pyrone, on pouvait se demander si d'autres hydroxy-4 pyrones ne présenteraient pas de propriétés analogues.

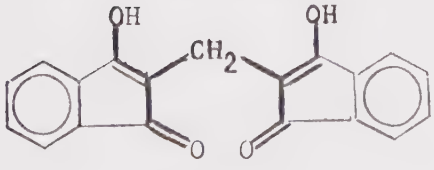
En conséquence, les auteurs hollandais ont préparé les composés suivants :



bis (méthyl-5 hydroxy-3 pentène-2,3 olide-4-2 yl) méthane



bis (hydroxy-3 butène-2,3 olide-4-2 yl) méthane



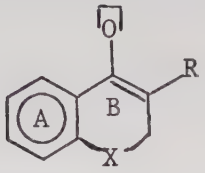
bis (indanedione-1,3-2 yl) méthane

(*) maladie du mélilot gâté

Aucun de ces composés n'ayant présenté des propriétés anticoagulantes, JANSEN et JENSEN ont conclu à une action antivitamine K liée de façon plus spécifique au Dicoumarol. Les travaux de VON KAULLA sur d'autres pyrones et en particulier sur les coumarines semblèrent confirmer cette conclusion.

1.2 Travaux de MENTZER et Coll. (160, 161)

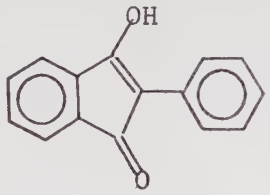
MENTZER et son équipe lyonnaise furent guidés par la conception selon laquelle l'action antivitamine K était plutôt liée à la configuration spatiale de la molécule et établirent que le motif structural requis était du type suivant :



(A) : noyau à caractère aromatique
B : cycle à 5 ou 6 atomes
X : hétéroatome O,S,N

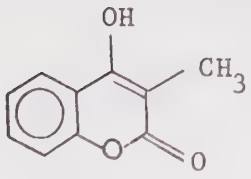
Ils établirent que toutes ces molécules devaient être énolisées et présenter un hydroxyle libre (la formation d'éther supprimant l'activité).

Ainsi la phényl-2 indanedione est active à condition de pouvoir subir la tautomérie céto-énolique.

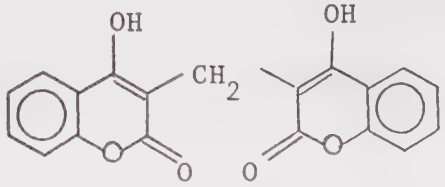


phényl-2 indanedione-1,3

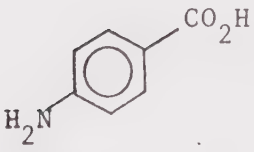
Ils avaient appliqué la notion d'antagonisme par doublement moléculaire vitamine K – antivitamine K développée antérieurement à partir d'acide p-aminobenzoïque (vitamine H') et de p,p'-diaminobenzile (antivitamine H').



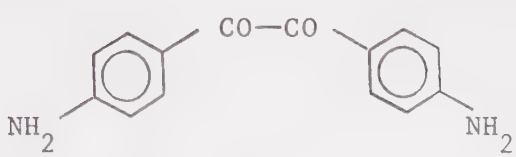
Vitamine K



Antivitamine K



Vitamine H'



Antivitamine H'

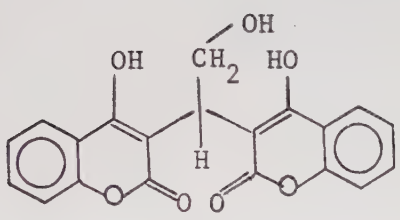
1.3 Travaux de GAULTIER et HAUW

GAULTIER et HAUW substituent à la notion d'analogie moléculaire celle d'analogie structurale à l'état cristallin et précisent le caractère permanent des modes d'empilement des molécules actives. Ils ont en particulier étudié la conformation et les axes réactionnels de diverses molécules de la série naphtoquinonique-1,4 et déterminé la structure complète du Dicoumarol (163, 164, 9).

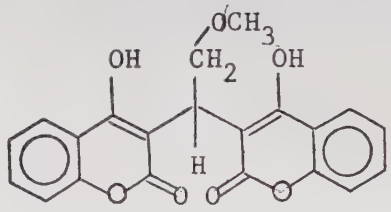
1.4 Travaux de VELDSTRA (166)

La notion de liposolubilité a été précisée par VELDSTRA qui a montré que les composés actifs devaient présenter un certain caractère hydrophobe apporté par la chaîne attachée au pont.

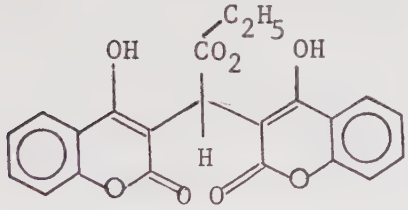
Par exemple : I est inactif, II est actif
III est actif, IV est inactif



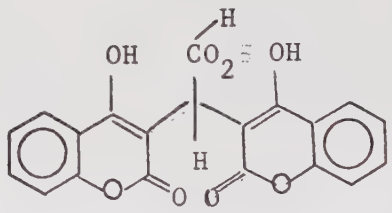
I



II



III

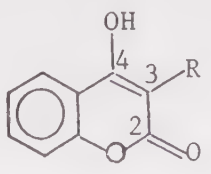


IV

1.5 Travaux de NAUTA (165)

L'encombrement global des molécules coumariniques à activité anticoagulante a été évalué à partir d'une série de molécules substituées

L = 12 - 13 Å

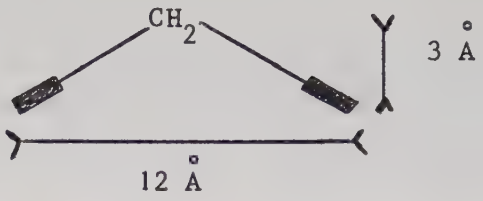


en 3 et des limites ont été fixées.

$$L = 12\text{-}13\,\text{Å} \quad , \quad l = 3\,\text{Å}$$

(L) représente la projection orthogonale sur le plan de l'hydroxy-4 coumarine, (l) représente la hauteur de l'édifice moléculaire.

Par exemple
cas du Dicoumarol



Plusieurs revues générales auxquelles le lecteur pourra se reporter ont largement développé ces diverses tentatives de rationalisation des structures à activité antivitamine K (167), (168), (169), (170).

Mais dans tous les cas il s'agissait de structures statiques du type de celles que l'on rencontre à l'état cristallin et non pas de structures dynamiques en solution correspondant à la réalité du milieu biologique.

II - APPLICATIONS des RESULTATS de la PREMIERE PARTIE OBTENUS par R.M.N. DYNAMIQUE à la PHARMACOLOGIE MOLECULAIRE des ANTIVITAMINES K

L'étude approfondie par R.M.N. des Dicoumarols nous a permis, lors de la première partie, de mettre en évidence de nombreuses propriétés originales de ces molécules. Ces nouvelles propriétés permettent une meilleure approche de la pharmacologie moléculaire de ces produits en nous faisant prévoir le type d'interactions drogue-récepteur mises en jeu.

Nous les rappelerons successivement et brièvement.

2.1 Rappels des résultats obtenus en 1ère partie

Caractère dynamique de la structure bis-hydroxy-4 coumarine (double rotation empêchée) modulé par le substituant au niveau du "pont méthylène"

- différenciation des propriétés d'échange chimique des 2 groupes hydroxyles et existence de 2 acidités de forces différentes (pK_{a_1} 1-5 et pK_{a_2} 7-10),

- mise en évidence de liaisons hydrogène intramoléculaires et de liaisons hydrogène bifides intermoléculaires susceptibles d'intervenir dans le phénomène de transport des Dicoumarols au sein du milieu biologique (par exemple, liaison aux protéines plasmatiques déjà connues, etc ...),

  R.A. O'REILLY (171) a établi que la liaison de la WARFARINE 54 à l'albumine plasmatique affecte la durée et l'intensité d'action de la drogue. On voit donc l'intérêt que peut avoir l'appréciation de la capacité de liaison intermoléculaire de ces molécules pour en prévoir le profil d'action thérapeutique).

- influence du solvant (ou du milieu) sur la hauteur de la barrière d'énergie de rotation permettant de moduler la facilité d'accès à la conformation préférentielle (notion de conformation active)

- influence de petites molécules de solvant à caractère basique sur la conformation ; on a montré que celles-ci tendaient à se placer sous le "toit" formé par les Dicoumarols

- détermination de distances intératomiques en solution par effet OVERHAUSER nucléaire (*) et des déformations moléculaires : mise en évidence d'échange chimique parasite.

---

*) Cette technique devrait intéresser le pharmaco-chimiste dans son étude de l'interaction DROGUE-RECEPTEUR pour laquelle la connaissance des conformations précises des molécules en solution est indispensable et pour laquelle la détermination des groupes d'atomes participant à la formation du complexe DROGUE-RECEPTEUR est bien souvent inaccessible.

L'approche de cette détermination semble à ce titre complémentaire de la technique R.M.N. utilisée par O. JARDETZKY et son école (124), basée sur l'examen des modifications des largeurs des bandes dues aux phénomènes de relaxation.

Toutefois, elle nécessite de nombreuses précautions.

Par exemple : le proton ou le groupe de protons observés ne doit être couplé avec aucun autre noyau (le couplage C_{13}-H étant négligeable) ou avec un couplage tel que $J \ll \Delta\nu$ (cas présent $J \simeq 7$Hz et $\Delta\nu \simeq 285$ Hz),

l'E.O.N. se transmettant par couplage scalaire, donc s'affaiblissant si $J \sim \Delta\nu$ (104).

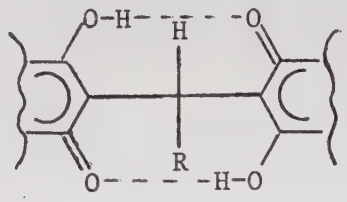
L'introduction du concept de chiralité est fondamentale et permet d'englober toutes les antivitames K coumariniques et leurs analogues. C'est pourquoi nous développerons ce paragraphe plus largement que le précédent.

2.2 Implications pharmacologiques du concept de chiralité

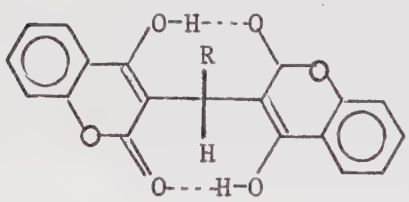
2.2.1 Analogie de configuration des antivitamines K du type bis-hydroxy-4 coumarine et des antivitamines K du type monohydroxy-4 coumarine

Les considérations de symétrie précédentes (1ère partie - chapitre III) ne sont pas seulement un jeu de stéréochimiste. Elles trouvent au moins une application en pharmacologie moléculaire qui suffit à les justifier.

Nous avons remarqué que les molécules doubles du type le plus général :



présentaient 2 groupes hydroxyles diastéréotopiques, par comparaison interne et que l'atome de carbone du pont était un centre chiral. C'est le cas des molécules d'intérêt thérapeutique suivantes qui sont des antivitamines K :

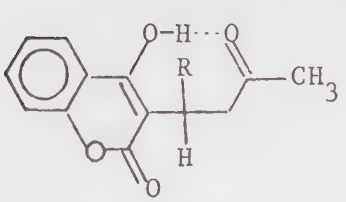


6 R = CH_2-O-CH_3 -Dicoumoxyl(*)

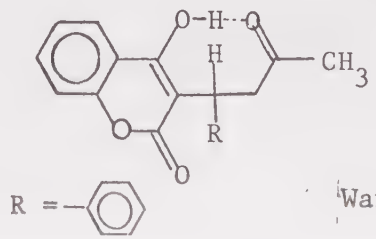
7 CH_2-CH_2-S-CH_3 -Thiocoumar(*)

10 $CO_2C_2H_5$ -Tromexane(*)

Les molécules présentant un seul reste hydroxy-4 coumarine, ayant des propriétés pharmacologiques analogues, ne sont pas fondamentalement différentes.



[R]



Warfarine (*)

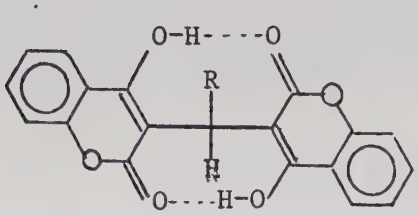
[S]

Les 2 énantiomères [R] et [S] de 1'(α-acétonylbenzyl)-3 hydroxy-4 coumarine présentent des groupes hydroxyles, diastéréotopiques par comparaison externe. Les OH donnent naissance à 2 signaux distincts en R.M.N.

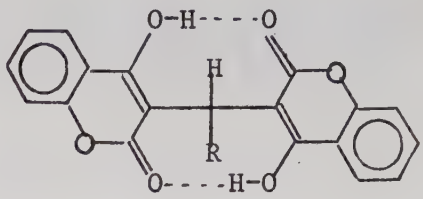
(*) dénomination thérapeutique commune utilisée en France.

B.D. WEST et K.P. LINK (98,99,100) ont précisé les activités antivitamines K respectives de ces 2 enantiomères (R =)
Elles sont très différentes ; l'isomère [S] ayant été trouvé plus actif.

De même pour les bis-hydroxy-4 coumarines, on peut préciser la configuration des 2 conformères.



[R]



[S]

Le racémique [RS] non représentable étant la forme identifiée à température ordinaire, c'est-à-dire en échange rapide, on peut donc conclure que vis-à-vis du récepteur biologique, les 2 hydroxyles sont distinguables (ce que la mise en évidence des différences de propriétés d'échange avait déjà suggéré).

Le Dicoumarol lui-même (R=H) est à inclure dans cet ensemble : un site enzymatique de fixation(*) spécifique étant susceptible de distinguer 2 groupes OH énantiotopiques et d'induire des propriétés chirales au niveau du complexe drogue-récepteur.

REMARQUE : en effet, CHIGNELL établit au moyen d'une étude de dichroïsme circulaire de la liaison Dicoumarol-albumine sérique humaine qu'il existe un effet Cotton négatif à 305 nm (λ maximum du Dicoumarol) (**).

Le fait que cet effet Cotton apparaisse à une longueur d'onde où l'albumine n'absorbe pas signifie que seul le Dicoumarol est responsable du phénomène et qu'il y a bien eu induction de propriétés chirales au niveau du complexe formé.

(*) Il semble bien acquis maintenant que ces antivitamines K interviennent en modifiant des processus enzymatiques de régulation de la chaîne de coagulation du sang

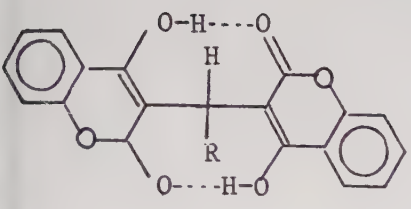
(**) Progress in Drug Research, Vol. 14, p. 75 (1970)

2.2.2 Généralisation aux antivitamines K coumariniques et indanedioniques

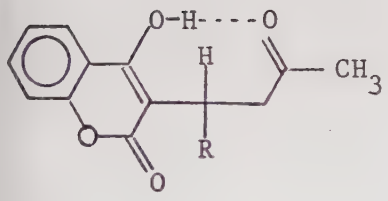
Cette analogie peut être étendue. Toutes les antivitamines K du type coumarinique ou indanedionique peuvent être examinées sous cet aspect.

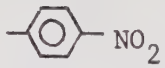
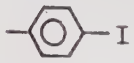
Elles comportent un élément chiral (centre chiral ou axe chiral) créé soit par un carbone asymétrique, soit par un empêchement à la libre rotation dû à l'établissement de liaisons hydrogène intramoléculaires.

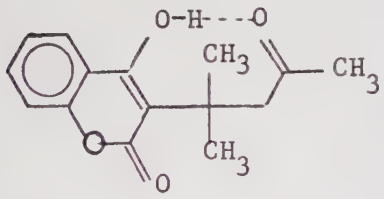
2.2.2.1 Antivitamines K coumariniques (centre chiral)



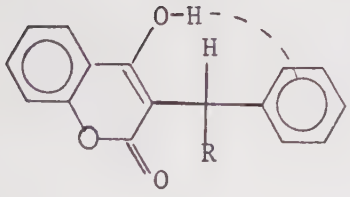
R = H	1		Dicoumarol
Alkyl	2,3,4,5,8		-
CH_2-OCH_3	6		Dicoumoxyl
$CH_2-S-CH_2-CH_3$	7		Thiocoumar
$CO_2C_2H_5$	10		Tromexane



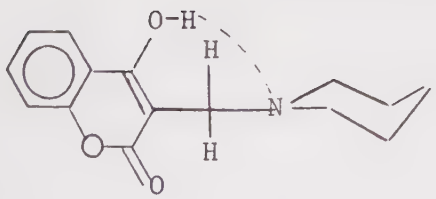
R =	54		Warfarine
		(101)	Sintrom / Adoïsine
		(102)	-



(103)

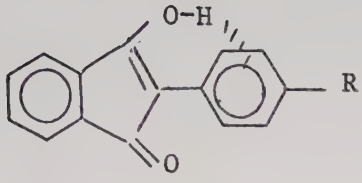


R = H		-
= CH_2-CH_3	(104)	Marcoumar
=		-



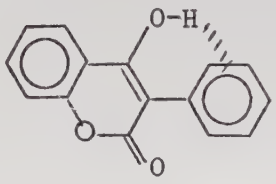
43 -

2.2.2.2 Antivitamines K indanedioniques (axe chiral)

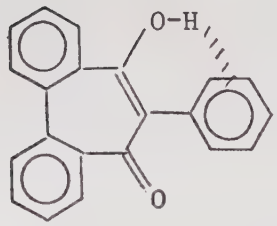


R = H	55	Pindione
OCH_3	56	Unidone
Br	57	Fluidone
etc ...		

La phényl-3 hydroxy-4 coumarine (58) est à placer dans cette catégorie (chiralité due à l'existence d'un axe chiral), de même la phényl-2 dibenzocycloheptanedione (36).



58



36

2.2.3 Conclusion

C'est à notre connaissance la première généralisation de la notion de chiralité induite, soit par un carbone asymétrique, soit par un centre chiral ou un axe chiral créés par un empêchement à la libre rotation dans une même série de composés présentant une même activité biologique.

Notons que cette notion de chiralité semble une condition nécessaire à l'obtention d'une activité antivitamine K spécifique.

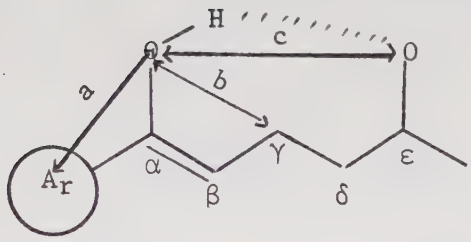
III - CONCLUSIONS : PROPOSITIONS pour un SCHEMA du PHARMACOPHORE dans la SERIE des ANTIVITAMINES K COUMARINIQUES et pour un SCHEMA du RECEPTEUR CORRESPONDANT

L'ensemble des caractéristiques physico-chimiques communes à toutes ces antivitamines K permet de dégager les éléments structuraux requis pour induire l'activité anticoagulante. Nous proposons donc l'ensemble des caractéristiques suivantes permettant de définir le pharmacophore antivitamine K.

3.1 Caractéristiques statiques du pharmacophore

. Un système aromatique non substitué ayant une chaîne latérale portant un hydroxyle enolique en α, lié par liaison hydrogène avec un oxygène en ε (cétone ou alcool) maintenant une "conformation en toit".

Les distances interatomiques a, b, c, sont ainsi définies (Fig. 23).



$a \simeq 4\ \text{Å}$

$b \simeq 3\ \text{Å}$

$c \simeq 2{,}5 - 3\ \text{Å}$

Fig. 23 - Caractéristiques statiques du pharmacophore antivitamine K

3.2 Caractéristiques dynamiques

. Une flexibilité moléculaire permettant d'accéder à la conformation requise, présentant un caractère d'isomérie rotationnelle autour des liaisons $C_\beta - C_\gamma$ et $C_\gamma - C_\delta$.

. Une capacité de liaison intermoléculaire du type liaison hydrogène permettant un transport par un "messager" au sein du milieu biologique circulant (par exemple la liaison avec l'albumine sérique).

3.3 Caractéristiques chiroptiques

. Un élément chiral (carbone asymétrique, centre chiral ou axe chiral) assurant la spécificité vis-à-vis des éléments de transport ou du récepteur.

3.4 Schéma général du pharmacophore antivitamine K

Le schéma du pharmacophore (Fig.24) nous conduit naturellement à la topographie du récepteur (obtenu "en négatif") (Fig.25).
Les molécules ayant été décrites essentiellement en termes physico-chimiques, l'on peut donc s'affranchir des termes fonctionnels (au sens chimique) et décrire dans l'espace un système de liaisons fictives. Le récepteur est donc le complément du plus grand dénominateur physico-chimique commun de la série.

La différenciation entre les éléments structuraux à action haptophorique et les éléments fonctionnels à action pharmacophorique permet de définir un système d'interactions drogue-récepteur à 4 liaisons fictives symbolisées sur les figures ci-dessous :

SCHEMA du PHARMACOPHORE ANTIVITAMINE K COUMARINIQUE

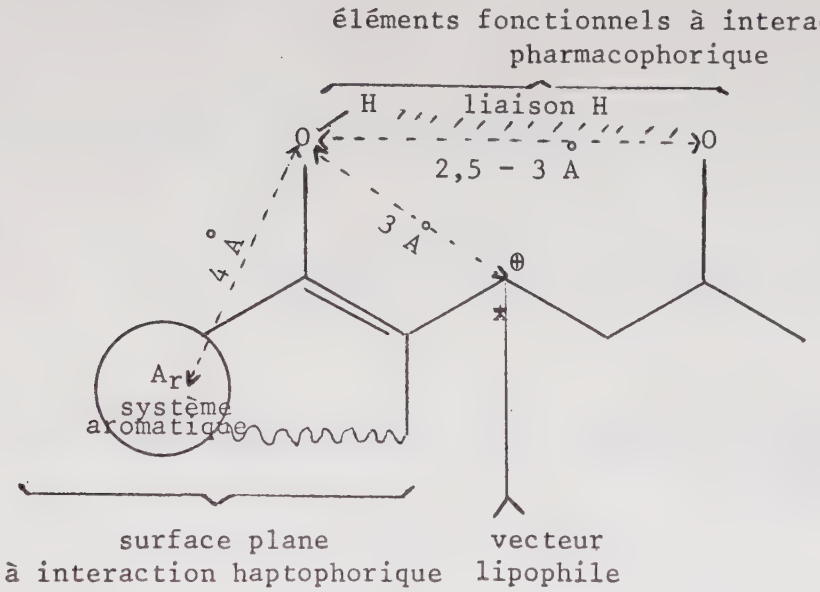


FIG. 24

TOPOGRAPHIE du "RECEPTEUR" ANTIVITAMINE K COUMARINIQUE

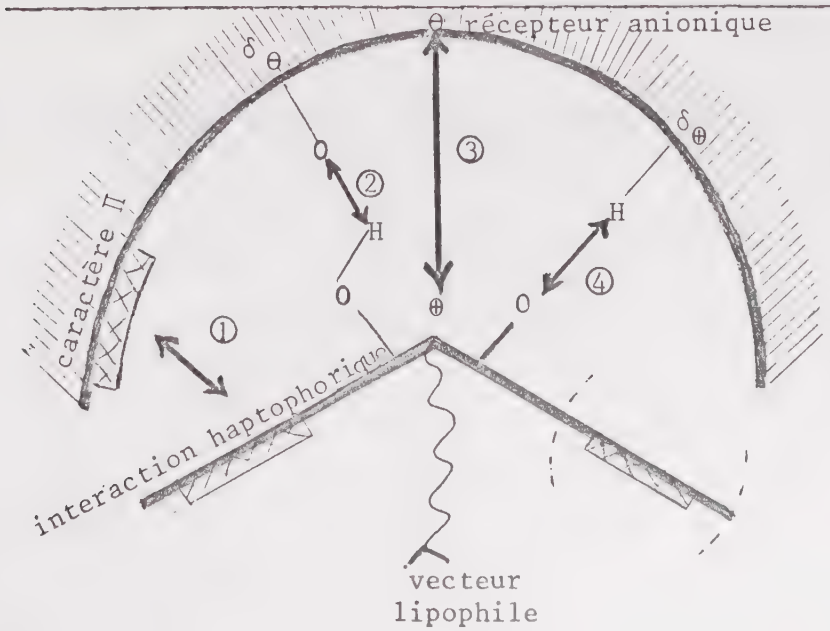


FIG. 25

RECEPTEUR

DROGUE

CHAPITRE II

CORRELATIONS QUANTITATIVES entre l'ACTIVITE BIOLOGIQUE et CERTAINS PARAMETRES PHYSICO-CHIMIQUES

INTRODUCTION : MECANISME d'ACTION des ANTIVITAMINES K

I - PROBLEME de la REPONSE BIOLOGIQUE

1.1 Caractères particuliers du milieu biologique

1.2 Caractères particuliers des réponses biologiques

II - REPONSE BIOLOGIQUE IN VIVO : MESURE du TEMPS de QUICK (TEMPS de COAGULATION)

2.1 Mesure du temps de Quick

2.2 Résultats des essais pharmacologiques

2.3 Conclusion

III - REPONSE BIOLOGIQUE IN VITRO : MESURE du POUVOIR DECOUPLANT de la PHOSPHORYLATION OXYDATIVE à PARTIR de MITOCHONDRIES de COEUR de PORC

3.1 Mécanisme de la phosphorylation oxydative et activité découplante (Rappels)

3.2 Méthode de détermination de l'activité découplante (Cf. Annexe I)

3.3 Résultats

IV - CORRELATIONS entre l'ACTIVITE BIOLOGIQUE et CERTAINS PARAMETRES PHYSICO-CHIMIQUES

4.1 Objectifs du Drug-Design

4.2 Méthode de HANSCH appliquée aux Dicoumarols

4.3 Résultats des essais de corrélations : équations de corrélation

4.4 Conclusion

ANNEXE I MESURE du POUVOIR DECOUPLANT de la PHOSPHORYLATION OXYDATIVE

I N T R O D U C T I O N

MECANISME d'ACTION des ANTIVITAMINES K

Tous les anticoagulants du type coumarinique connus à ce jour ont le même mode d'action. Ils agissent en inhibant au niveau du foie la synthèse de 4 protéines indispensables au processus de coagulation, la prothrombine et les facteurs VII, IX, X, par déplacement de la vitamine K de son site d'action. On admet qu'il y a compétition entre les antivitamines K et les vitamines K pour fournir le groupement prosthétique d'un enzyme indispensable à la synthèse hépatique des facteurs envisagés. Il s'agit d'ailleurs d'une action réversible.

La facilité avec laquelle les β-dicétones forment des radicaux stables qui interfèrent avec les séquences d'oxydation semble en rapport avec l'activité antivitamine K (172) et le problème semble pouvoir être traité selon un schéma de transfert à 1 électron donneur-accepteur (vitamine K - antivitamine K) par l'étude du pouvoir découplant de la phosphorylation oxydative.

- - - -

I - PROBLEME de la REPONSE BIOLOGIQUE

1.1 Caractères particuliers du milieu biologique

Le devenir des molécules médicamenteuses dans l'organisme est d'une extrême complexité. Elle tient essentiellement au caractère particulier du milieu biologique.

Tout se passe sensiblement à température ordinaire et souvent avec de grandes vitesses de réaction ; les énergies mises en jeu à chaque échelon sont généralement faibles car elles correspondent à des liaisons faibles (Forces de Van der Waals, liaisons hydrogène, etc...).

Toutes les réactions se passent en milieu aqueux (on sait que l'eau est caractérisée par un grand nombre de propriétés physico-chimiques anormales).

Les molécules biologiques sont caractérisées par une très haute spécificité qui donne une influence prépondérante aux facteurs d'encombrement.

Les réactions biologiques sont souvent fortement influencées par les structures physiques particulières du milieu, créant par exemple des orientations privilégiées, conditions qui ne se rencontrent guère dans la chimie habituelle, en dehors de certaines réactions catalytiques.

1.2 Caractères particuliers des réponses biologiques

Pour une même série de drogues congénères, un très grand nombre de réponses biologiques sont possibles. Celles-ci peuvent être classées hiérarchiquement par degrés de complexité croissante, depuis les expériences "in-vitro" (sur des enzymes, organites, homogénats, microorganismes, cellules, organes isolés), jusqu'aux essais de pharmacologie clinique, en passant par les intermédiaires "in vivo" chez les animaux de laboratoire. Selon le test retenu, la corrélation peut varier dans de larges proportions.

En effet, l'activité d'une drogue est modulée par :

- des "facteurs d'efficacité" tels que : franchissement des membranes (absorption digestive, passage dans le liquide céphalorachidien, excrétion rénale ou bilaire), biotransformation modifiant la polarité (donc l'activité et l'élimination du produit) ;
- des "facteurs d'activité proprement dite" (comprenant l'affinité pour le récepteur et en plus dans le cas des agonistes, l'activité intrinsèque).

L'équation de C. HANSCH a le mérite de rendre compte des phénomènes dans leur ensemble :

$$\log \frac{1}{C} = -k_1\Pi^2 + k_2\Pi + k_3\Pi + \rho\sigma + \delta E_S + k_4$$

Les "facteurs d'efficacité" qui modulent la marche vers le récepteur sont reliés au paramètre hydrophobe par une expression parabolique $(-k_1\Pi^2 + k_2\Pi)$, la diffusion de la drogue étant d'abord facilitée puis diminuée lorsque s'accroît son caractère hydrophobe.

L'activité proprement dite met en oeuvre plusieurs paramètres (hydrophobe, électronique, stérique) mais la relation est linéaire $(k_3\Pi, \rho\sigma, \delta E_S)$.

Les essais "in vivo" (et singulièrement si le produit est administré per os et si le sujet doit être observé un certain temps) nécessitent donc des corrélations plus élaborées que les essais "in vitro". De plus, ils conduisent à des résultats plus dispersés qui doivent être analysés statistiquement. Cette dispersion s'explique par le fait que le cheminement vers le site actif est tributaire de facteurs individuels génétiques.

Nous avons donc dans une première approche tenté d'analyser les résultats pharmacologiques obtenus in vivo par mesure des temps de coagulation (temps de Quick), nous réservant la possibilité de procéder à une évaluation de l'activité biologique in vitro par mesure du pouvoir découplant de la phosphorylation oxydative.

II - REPONSE BIOLOGIQUE IN VIVO : MESURE du TEMPS de QUICK (TEMPS de COAGULATION)

2.1 Mesure du temps de Quick (temps de coagulation)

2 séries de mesures ont été effectuées à 18 heures et à 24 heures.

L'activité anticoagulante a été déterminée sur des lots de 3 rats o♂ (200 g) 24 heures après le traitement. Les animaux ont subi une ponction veineuse et le temps de Quick a été calculé (il est exprimé en secondes). Les diverses substances ont été toujours étudiées à raison de trois par jour par comparaison avec un lot de 3 rats témoins et un lot de 3 rats traités par 100 mg/Kg de PINDIONE (*).

Ces posologies ont été choisies arbitrairement et peuvent être revues lors d'essais plus approfondis. Les substances les plus actives ont fait l'objet d'une seconde série d'expérience réalisées dans les mêmes conditions, c'est-à-dire 100 mg/Kg par voie buccale avec un temps de latence de 24 heures. Les conditions opératoires sont les mêmes que précédemment. Les mesures des temps de Quick ont été effectuées 18 h après le traitement aux doses de 100 mg/Kg ou de 50 mg/Kg.

2.2 Résultats des essais pharmacologiques (cf. tableau 28)

2.3 Conclusion

L'examen de ces résultats fragmentaires nous a rapidement montré qu'il était illusoire de tenter d'utiliser les mesures de temps de Quick en vue d'une corrélation avec des paramètres physico-chimiques.

On voit déjà que les variations observées selon que les temps de Quick sont mesurés à 18 h ou 24 h ne vont pas dans le même sens pour les produits les plus actifs, il en est de même pour les doses produisant un même effet.

En fait, l'on ignore :
- quelle est la dose minimum active ?
- quelle est la durée d'action ?
- quel est le temps de Quick maximum mesurable ?
- quelle est la dose fournissant une réponse standard ?

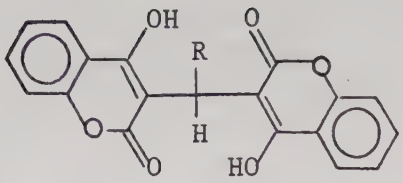
Un réponse à ces questions nécessiterait un travail considérable que nous n'étions pas en mesure de mener à bien.

C'est pourquoi, afin de nous affranchir du "caractère aléatoire"(*) de la réponse biologique obtenue sur l'animal entier (in vivo), nous nous sommes tournés vers la réponse fournie par la cellule vivante (in vitro).

(*) Le caractère aléatoire n'est en fait que l'expression de notre impuissance à circonscrire la réponse biologique.

TABLEAU 28

TEMPS de QUICK

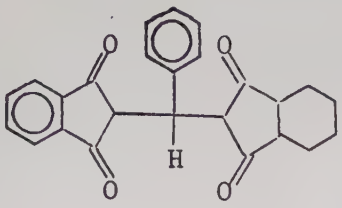
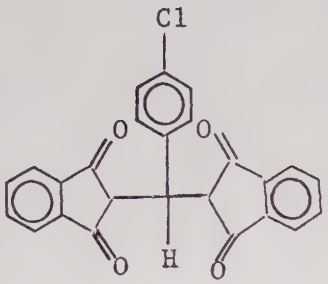
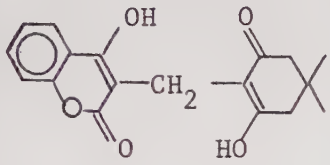
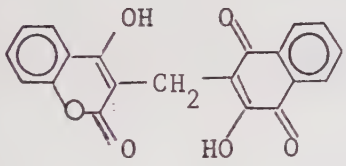
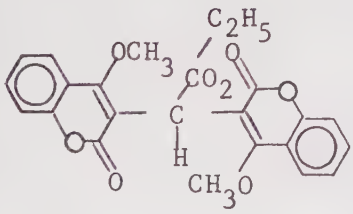
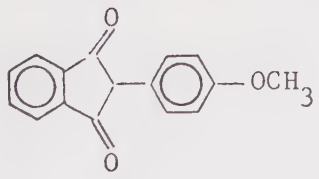


24 h/100 mg/Kg	témoins	21,5 sec.
	pindione	60 -
18 h/50 mg/Kg	témoins	23,5 -
	pindione	34,8 -
18 h/100mg/Kg	témoins	23,5 -
	pindione	38,1 -

TABLEAU 28

TEMPS de QUICK

		Temps de Quick exprimé en secondes	24 h/100 mg/Kg	18 h/50 mg/Kg	18 h/100 mg/Kg
R = H	1		36,7 48,5	45,3	-
CH_3	2		67,8 71,4	35,4	-
C_2H_5	3		-	42,1	-
C_3H_7	4		-	-	60,2
CH_2-O-CH_3	6		63,8 54,7	71,9	-
$CH_2-CH_2-S-CH_3$	7		54,7 31,7	24,2	-
$CH(CH_3)_2$	8		-	-	30,2
CH_2-C$_6$H$_5$	9		20,1	22,3	-
$-CO_2C_2H_5$	10		-	-	36,3
C$_6$H$_5$-	11		19,1	-	25,2
CH_3-C$_6$H$_4$-	12		22,8	-	-
OCH_3-C$_6$H$_4$-	13		20,9	-	-
NO_2-C$_6$H$_4$-	14		20,8	-	-
Cl-C$_6$H$_4$-	15		135,6 84,5	-	42
Cl-C$_6$H$_4$-	16		21	-	23,1
CH-C$_6$H$_4$-			20,3	-	22,5
CH=CH-C$_6$H$_5$	17		28,9 40,5	-	27,1

Autres Produits		24 h/100 mg/Kg	18 h/50 mg/Kg	18 h/100 mg/Kg
	33	21,5	-	-
	34	20,2	-	-
	45	20,9	21,9	-
	46	-	20,7	-
	53	-	22,3	-
	56	38,4 45,2	-	-

III - REPONSE BIOLOGIQUE IN VITRO : MESURE du POUVOIR DECOUPLANT de la PHOSPHORYLATION OXYDATIVE à PARTIR de MITOCHONDRIES de COEUR

MARTIUS et NITZ-LITZOW ont déjà précisé le pouvoir découplant du Dicoumarol lui-même (173), (174).

3.1 Mécanisme de la phosphorylation oxydative (Rappels)

Les mitochondries sont des organites qui au sein de la cellule vivante produisent de l'énergie sous forme d'A.T.P. (Adénosine triphosphate) essentiellement, subvenant ainsi à la majorité des besoins énergétiques nécessaires aux synthèses cellulaires. La mitochondrie peut être considérée comme la centrale énergétique de la cellule.

En effet, différents substrats provenant du métabolisme de la cellule sont oxydés au niveau de la mitochondrie ; le transfert des électrons à partir de ces métabolites jusqu'à l'oxygène moléculaire est catalysé par une chaîne de transporteurs (les cytochromes de la chaîne respiratoire).

L'énergie libérée au cours de cette oxydo-réduction exergonique peut être conservée (mise en réserve) et utilisée notamment pour la synthèse endergonique de l'A.T.P. :

$$\text{métabolite } SH_2 + 1/2\ O_2 \xrightarrow[\text{respiratoire}]{\text{chaîne}} H_2O + S \qquad \Delta G_o \text{ négatif}$$

$$A\ D\ P + Pi \longrightarrow A\ T\ P + H_2O \qquad \Delta G_o \text{ positif}$$

Ce phénomène est appelé PHOSPHORYLATION OXYDATIVE.

Les systèmes enzymatiques responsables de ces réactions de même que le système de couplage entre elles sont localisés dans la membrane mitochondriale. Mais le mécanisme du couplage est encore inconnu à ce jour. Une des difficultés majeures de ces études réside dans le fait que :

- ces réactions se passent au sein de la membrane (d'épaisseur 80-120 Å) de nature lipoprotéique (l'intérieur de ces membranes serait hydrophobe alors que les résidus polaires hydrophiles seraient situés à la surface de part et d'autre);
- l'on ne connait pas de manière précise la structure et l'organisation de ces membranes à l'échelle moléculaire.

Actuellement, il existe essentiellement deux théories qui tentent d'expliquer la phosphorylation oxydative. La différence fondamentale entre ces théories réside dans la formulation de :

. l'évènement primaire de conservation de l'énergie ;

. la nature de l'intermédiaire commun liant les oxydo-réductions à la phosphorylation.

Dans la théorie dite chimique, l'évènement primaire est la formation d'un intermédiaire chimique "riche en énergie" (à haut potentiel d'hydrolyse) qui est ensuite utilisé pour la synthèse de l'A.T.P. Par contre, dans la théorie dite chimiosmotique l'évènement primaire est la translocation de protons de part et d'autre de la membrane et la génération d'un potentiel de membrane, cette force "proton-motrice", conduisant la synthèse de l'A.T.P. (175), (176).

Malgré d'héroïques efforts se traduisant par une impressionnante "littérature", le problème est loin d'être tranché et il semble que l'on doive s'orienter actuellement vers un compromis entre ces 2 théories.

Un des phénomènes qui a beaucoup aidé à l'approche expérimentale de ces problèmes est celui du "découplage". En effet, on connait depuis une quinzaine d'années un certain nombre de composés qui découplent oxydation et phosphorylation. Cela signifie qu'ajoutés à des mitochondries, ils provoquent une oxydation non contrôlée des substrats SH_2, empêchant la mise en réserve de l'énergie et conduisant donc à une impossibilité de synthèse d'A.T.P.

On comprendra que ces faits expérimentaux peuvent être interprétés de deux façons suivant que l'on se réfère à l'une ou à l'autre des théories. Suivant la théorie chimique, les découplants agiraient en catalysant l'hydrolyse de l'intermédiaire chimique à haute énergie (situé dans l'environnement hydrophobe de la membrane mitochondriale) par un mécanisme de catalyse générale acide ou basique (177), (178), tandis que d'après la théorie chimiosmotique, les découplants agiraient en détruisant le gradient de pH transmembranaire, par augmentation de la perméabilité de la membrane aux protons (179).

On notera que d'une manière générale, toutes ces molécules découplantes sont des molécules liposolubles, ayant un proton dissociable (phénol ou amine) et une structure permettant une forte délocalisation de la charge comme dans le cas du dinitro-3,5 phénol.

Bien qu'il soit généralement admis que les découplants sont des "conducteurs de protons", le mécanisme de cette conduction est toujours très controversé.

On n'est pas en mesure de préciser que le découplage provient d'un passage de protons à travers la membrane (décharge du gradient de pH) ou dans la membrane (catalyse de l'intermédiaire chimique).

En fait, une connaissance détaillée du comportement de la molécule découplante dans la membrane mitochondriale aiderait grandement à comprendre le mécanisme de découplage.

Une des approches possibles pour étudier ce problème consiste à analyser les effets sur l'activité découplante des modifications de la molécule affectant certains des paramètres susceptibles de jouer un rôle dans le mécanisme de découplage : liposolubilité, pKa, facilité d'échange de protons, etc ...

3.2 Méthode de détermination de l'activité découplante (Cf. annexe I).

3.3 Résultats

Les résultats sont consignés dans les tableaux 30 et 31 sous forme de dose inibitrice cinquante (DI 50) : c'est la dose de Dicoumarol ou d'analogues structuraux nécessaire pour provoquer le découplage de la phosphorylation oxydative à 50 %.

Le large domaine de variation des DI 50 déterminées et la précision obtenue permettent un traitement mathématique de ces résultats conduisant à des équations de corrélation avec les paramètres physico-chimiques caractérisant les molécules.

IV - CORRELATIONS entre l'ACTIVITE BIOLOGIQUE et CERTAINS PARAMETRES PHYSICO-CHIMIQUES : DRUG DESIGN

4.1 Objectifs du DRUG-DESIGN et METHODE de HANSCH

"Entre la conception ab initio, purement théorique, d'une molécule médicamenteuse et une découverte due uniquement au hasard parmi des milliers de dérivés synthétisés, il y a place pour des recherches systématiques ...

Ces conceptions correspondent à ce que les Anglo-Saxons nomment "DRUG-DESIGN".

L'objectif reconnu du DRUG-DESIGN est de rationaliser et de quantifier les relations entre l'activité biologique d'une substance et sa structure. Il s'agit de traduire en termes mathématiques les effets d'une structure moléculaire ou pour une série homogène les effets des groupes substituants sur les propriétés biologiques (180)".

L'approche "extrathermodynamique" de HANSCH (181), (182) a le mérite de concrétiser ce désir de rationalisation. De nombreux auteurs ont rendu compte d'une manière générale de ces approches (183), (184), (185).

On admet généralement que l'action d'une molécule médicamenteuse résulte de trois processus :

- cheminement de la molécule active aboutissant à une certaine concentration dans le compartiment récepteur de la biophase
- fixation sur le site actif du récepteur(*)
- production d'un stimulus (par une perturbation dont la nature reste hypothétique) induisant un effet donné.

Les paramètres physico-chimiques caractéristiques de la molécule en question déterminent sa spécificité par la nature des interactions mises en jeu.

Deux types de paramètres structuraux interviennent :

- un premier type traduisant l'aptitude à la fixation sur les macromolécules biologiques : le paramètre hydrophobe
- un second type reflétant la réactivité de la substance active : les paramètres électroniques et stériques.

(*) Nous entendons "récepteur" selon la définition qu'en a donnée EHRENPREISS (186) : "une macromolécule portant des sites chimiques capables d'accueillir des molécules endogènes ou des médicaments spécifiques".

HANSCH fait l'hypothèse que la réponse biologique (RB) d'une substance est une fonction simple de ses caractéristiques hydrophobes, électroniques et stériques.

Certaines de ces caractéristiques pouvant dans certains cas avoir une influence négligeable.

La connaissance de ces paramètres et de la réponse biologique pour un petit nombre de composés permet de mettre en forme l'équation de corrélation reliant l'activité mesurée à la structure moléculaire et constitue un élément de prévision des propriétés biologiques d'autres molécules de la même série chimique.

En résumé : $\log R.B. = -K_1\Pi + K_2\Pi^2 + K_3\sigma + K_4E_S + K_5$

R.B. : réponse biologique standard

Π : est un nombre sans dimension représentant le logarithme du rapport de 2 coefficients de partage. HANSCH utilise comme système modèle le partage entre le n-octanol et l'eau où le paramètre Π est défini comme suit :

P_i : coefficient de partage de la substance portant le substituant X_i

$$P_i = \frac{C_{i_{Oct}}}{C_{i_{H_2O}}}$$

$C_{i_{Oct}}$: concentration molaire de la substance dans le n-octanol

$C_{i_{H_2O}}$: concentration molaire de la substance dans H_2O

Le paramètre Π dérive de P

$$\Pi_i = \log \frac{P_i}{P_o}$$

Π_i : paramètre de lipophilie du substituant

P_i : coefficient de partage de la substance (X_i)

P_o : coefficient de partage de la substance de référence (X_o)

Π étant une valeur additive (de même que P).

σ : paramètre de HAMMETT

E_S : paramètre de TAFT

4.2 Méthode de HANSCH appliquée aux Dicoumarols

La méthode de HANSCH a été utilisée par variation du substituant R sur le pont méthylène de la molécule de Dicoumarol. Les paramètres corrélés sont :

1. Le facteur hydrophobe, Π "aliphatique", du substituant R, dont les valeurs sont tirées des travaux de HANSCH (187) ou citées par CRAIG (188).

2. Le facteur électronique polaire σ^*, correspondant à R (187).

3. Le facteur stérique E_S, déterminé par TAFT (190) et corrigé par HANDCOCK (191) ou calculé par HANSCH et KUTTER (192).

4. L'enthalpie libre d'activation $\Delta G^{\neq}_{37°C}$ du processus dynamique caractérisant les Dicoumarols, déterminée dans la première partie.

Dans certains cas, les valeurs de Π ont été calculées par méthode additive.

Exemple : $\Pi_{CH_3-O-CH_2-} = \Pi_{CH_3O} + \Pi_{CH_2} = -0,47 + 0,5 = -0,03$

$\Pi_{CH_3-S-(CH_2)_2-} = \Pi_{CH_3S} + 2\Pi_{CH_2} = 0,62 + 1,0 = 1,62$

$\Pi_{pClC_6H_5-} = \Pi_{pCl} + \Pi_{C_6H_5} = 0,71 + 2,13 = 2,84$

$\Pi_{pNO_2C_6H_5-} = \Pi_{pNO_2} + \Pi_{C_6H_5} = -0,28 + 2,13 = 1,85$

Dans le cas où R = $CH_3-S-(CH_2)_2$, la valeur de E_S a été estimée équivalente à celle du nButyle soit 0,39. Dans les cas où R = $X-C_6H_5$, l'hypothèse du cycle en position perpendiculaire a été retenue soit $E_S = 0,23$.

L'analyse régressive a été effectuée sur l'ordinateur CII 10.070 du centre de calcul de la Faculté des Sciences de PARIS ; r est le coefficient de corrélation, Δ la déviation standard, le test F est déterminé selon (193).

4.3 Résultats des corrélations

Les résultats sont consignés dans les tableaux 30, 31, 32, 33, 34.

Quinze équations de corrélations sont proposées.

Les équations 2 et 5 montrent que l'effet stérique est le facteur déterminant dans l'explication des variations de la DI 50. ($r^2 \simeq 0,79$, $s \sim 0,24$). Les valeurs du test F montrent qu'elles sont très significatives, la probabilité étant supérieure à 99,5 %. Ce fait est renforcé par les résultats de l'équation 5 où l'effet stérique a été estimé équivalent, dans l'hypothèse d'une position perpendiculaire des cycles benzéniques pour R = C_6H_5 11, $pClC_6H_5$ 15 et $pNO_2C_6H_5$ 14.

L'introduction de la variable hydrophobe, en relation non linéaire, équations 4 et 6, augmente r^2 et donne une meilleure déviation standard (0,92 et 0,19 respectivement) sans diminuer sensiblement la probabilité de confiance toujours supérieure à 99,5 %.

Les équations 4 et 6 nous paraissent de bons modèles décrivant les variations de la réponse biologique, prouvant que dans la série correspondante (R situé sur le pont) on ne peut obtenir pratiquement de meilleur découplant que le Dicoumarol lui-même 1 (R = H).
Il faut noter toutefois que E_S et Π aliphatique ne sont pas des variables strictement indépendantes (188) et que le facteur hydrophobe utilisé décrit l'effet sur une molécule "neutre", alors qu'en phase aqueuse à pH neutre, les Dicoumarols substitués sont sous forme monoionisée (pK_{a_1} compris entre 1 et 4).

Très intéressants sont les résultats concernant les corrélations avec l'enthalpie libre d'activation du processus dynamique, ramenée à 37°C, soit ΔG^* 37°C.

Dans ce cas, nous sommes limités, pour des raisons de techniques de mesure du processus, à quelques points expérimentaux. Toutefois, nous pouvons comparer la relation existant entre $\Delta G^*37°C$ et les deux paramètres importants dans nos corrélations : stérique et hydrophobe. L'équation 7 montre qu'il existe une relation linéaire raisonnable entre $\Delta G^*37°C$ et le facteur stérique, et ce, en prenant la même hypothèse stérique pour R = $pClC_6H_5$ et R = $oClC_6H_5$.

L'équation 8 montre que le recouvrement entre l'enthalpie libre d'activation $\Delta G^*37°C$ et l'hydrophobicité est quasiment négligeable. Ainsi, si le facteur stérique et le caractère hydrophobe ne sont pas des variables indépendantes, ΔG 37°C et Π le sont.

Il n'est donc pas étonnant que nous obtenions, dans les corrélations entre la dose inhibitrice à 50 % d'une part et $\Delta G^*37°C$ et Π, d'autre part, un "poids" relatif pour le caractère hydrophobe plus important, équations 11 et 12, le poids relatif étant toutefois inégal dans les deux groupes de mesure de $\Delta G^*37°C$ (dans le chlorobenzène et le deutériochloroforme comme solvants).

Si pour des raisons d'homogénéité avec les conditions expérimentales de mesure du découplage, nous retenons plus particulièrement les corrélations 13, 14 et 15, on peut raisonnablement penser que le caractère hydrophobe entre pour 50 % environ dans l'explication de l'activité et le caractère purement stérique pour le reste. Ceci étant tempéré par le nombre limité de points expérimentaux et les modes de calcul de Π et de E_S.

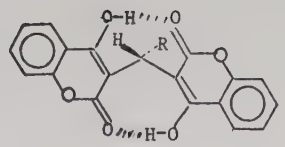
Ces résultats nous paraissent suffisamment intéressants pour que nous proposions comme valables les modèles linéaires des équations 11 et 15. L'équation 12 n'apportant que des améliorations mineures et une probabilité de confiance diminuée, nous lui préférons l'équation 11. La corrélation 15, malgré le nombre limité de points expérimentaux donne un intervalle de confiance compris entre 99 % et 99,5 % et pour les raisons évoquées plus haut, elle retient plus particulièrement notre attention. De fait, les conclusions quant au meilleur découplant possible dans la série, rejoignent celles symbolisées par le modèle des équations 4 et 6 : c'est pratiquement le Dicoumarol dont on ne peut mesurer la valeur de son ΔG^* 37°C théoriquement la plus faible qui est le meilleur découplant.

En conclusion générale, des substituants qui pourraient être proposés pour s'approcher de l'activité du Dicoumarol (peu liposolubles, peu encombrants) sont parmi d'autres :

$R = -OCH_3$ ($\Pi = -0,47$, $E_S = 0,69$) impossible à synthétiser (?)

- = petit cycle, avec substituants hydrosolubles (hypothèse du cycle en position perpendiculaire).

Pour R = thiophène et furanne, on observe une activité se rapprochant de celle du Dicoumarol.



R	N°	DI 50 (a)	Π (b)	σ* (c)	E_S (d)	ΔG* 37°c(h) Solvant $CDCl_3$	ΔG* 37°c(h) Solvant C_6H_5Cl	pka 1	pka 2	PF (°C)
H-	1	2,35	0,0	0,49	1,24	-	-	3,7-4,1	8,01 ± 0,05	288-89°
CH_3-	2	8,0	0,50	0,0	0,0	15,06	15,21	2,40 ± 0,10	9,16 ± 0,04	176-78
C_2H_5-	3	18,5	1,0	-0,10	-0,07	-	16,39			143-44
nC_3H_7-	4	25,0	1,50	-0,11	-0,36	-	16,35			124-25
nC_4H_9-	5	72,0	2,0	-0,13	-0,39	-	16,66			113
CH_3OCH_2-	6	17,0	-0,03	0,52	-0,19	-	-			156,57
$CH_3S(CH_2)_2$-	7	23,0	1,62 (g)	-	-0,39	15,63	16,25			154-55
$isoC_3H_7$-	8	53,0	1,37	-0,19	-0,47	-	19,56			209-10
$C_6H_5CH_2$-	9	96,0	2,69	0,22	-0,38	16,88	-			190-92
$COOC_2H_5$	10	-	-	-	-	-	-	1,5>	7,58 ±0,03	154-57 178-82
C_6H_5-	11	13,2	2,13	0,60	0,23 (e)	-	-	2,40 ±0,10	9,11 ±0,05	228-29
$pNO_2C_6H_5$-	14	17,5	1,85 (g)	-	0,23 (e)	-				234-35
$pClC_6H_5$-	15	22,5	2,84 (g)	-	0,23 (e)	14,61				256
	18	6,0								(dec.)
	19	3,1								224-26 (dec.)

TABLEAU 30

Tableau des valeurs des différentes constantes biologiques et physicochimiques dans la série des Dicoumarols substitués

(a) - Dose nécessaire pour provoquer le découplage à 50 % exprimée en M/mg de mitochondries de coeur de porc x 10^{-8}

(b) - Constante d'hydrophobicité du substituant R ; références (187), (188)

(c) - Constante électronique polaire ; référence (189)

(d) - Stérique ; références (190), (191), (192)

(e) - Hypothèse du cycle "perpendiculaire"

(f) - Valeur estimée équivalente au n-butyle

(g) - Valeurs calculées ; voir texte

(h) - Enthalpie libre d'activation du processus dynamique mesurée par R.M.N. (voir Ière partie) dans les deux solvants indiqués, exprimée en KCal/mole

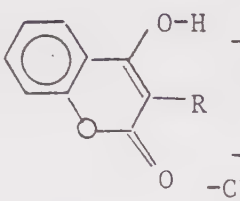
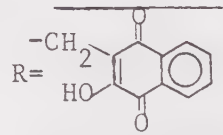
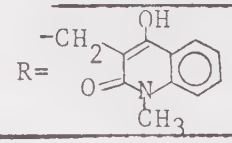
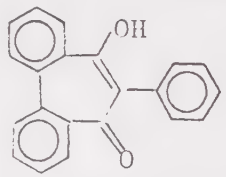
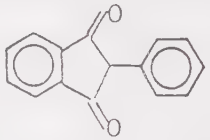
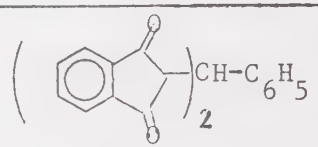
	N°	DI 50	pKa		F°C
			1	2	
 R = H	16	500 (a)	4,20 ±0,02		
R = C_6H_5	17	25	3,76 ±0,02		265
R= 	18	3,2			243 (déc.)
R= 	19	21,0			252
	20	20,0			182-83
	21	53,0			149
	22	105			162 (déc.)

TABLEAU 31

Tableau des valeurs biologiques et physicochimiques de composés divers

Les définitions sont les mêmes qu'au tableau 30 :

(a) - valeur déterminée par dissolution dans l'alcool

	n	r	s	F 1,7	I.C. (a)	N°
$\log \frac{1}{DI\ 50} = -1,43 + 0,78\sigma^*$	9	0,49	0,46	2,27		1
$- = -1,31 + 0,84\ E_S$	-	0,89	0,24	27,85	>>99,5 %	2
$- = -0,83 - 0,39\ \Pi$	-	0,74	0,35	8,88		3
$- = -1,31 + 0,83\ E_S - 0,18\ \Pi^2 + 0,35\ \Pi$	-	0,96	0,19	F 3,5 17,75	>99,5 %	4

- Corrélations basées sur les composés suivants : 1 à 6, 8, 9, 11 (n = 9)

	n	r	s	F 1,9	I.C. (a)	N°
$\log \frac{1}{DI\ 50} = -1,35 + 0,81\ E_S$	11	0,89	0,23	30,62	>99,5 %	5
$- = -1,28 + 0,81\ E_S + 0,20\ \Pi - 0,12\ \Pi^2$	-	0,94	0,18	F 3,7 18,97	>99,5 %	6

- Corrélations basées sur les composés 1 à 6, 8, 9, 11, 14, 15 (n = 11)

TABLEAUX 32 - Corrélations entre la structure et l'activité de découplage pour deux séries de composés par la méthode de HANSCH

Définitions de DI 50, σ^*, Π, E_S, r, s, F voir texte et pour les valeurs voir tableau 30

(a) - I.C. = intervalle de la probabilité de confiance

		n	r	s	F 1,3	I.C.	N°
I -	$\Delta G^{*}37 = 15,17 - 2,74\ E_S$	5	0,88	0,53	10,32	95<-<97,5 %	7
II -	$\Pi = -0,58 + 0,11\ \Delta G^{*}37$	6	0,32	0,55	F 1,4 / 0,46	<50 %	8

T A B L E A U 33 - Corrélations : I - entre $\Delta G^{*}37$ et E_S à partir des valeurs correspondantes des composés 2,7,9, 15 et celles du Dicoumarol

R = $OC1C_6H_5$ - (E_S = 0,23 , $\Delta G^{*}37$ = 14,54)

$\Delta G^{*}37$ mesurée dans $DCCL_3$

II - entre Π et $\Delta G^{*}37$ à partir des valeurs correspondantes des composés 2, 3, 4, 5, 7 et 8

$\Delta G^{*}37$ mesurée dans le chlorobenzène

	n	r	s	F 1,4	I.C.	N°
I - $\log \frac{1}{DI\ 50} = 1,21 - 0,16\ \Delta G^{\neq}37$	6	0,68	0,28	3,47		9
- $= -0,67 - 0,56\ \Pi$	-	0,86	0,19	11,47		10
- $= 0,94 - 0,10\ \Delta G^{\neq}37 - 0,46\ \Pi$	-	0,96	0,12	F 2,3 18,18	97,5<-<99 %	11
- $= 1,00 - 0,13\ \Delta G^{\neq}37 + 0,30\ \Pi - 0,30\ \Pi^2$	-	0,98	0,10	F 3,2 16,86	90<-<95 %	12
II - $\log \frac{1}{DI\ 50} = 4,28 - 0,36\ \Delta G^{\neq}37$	4	0,81	0,31	F 1,2 3,83		13
- $= -0,79 - 0,32\ \Pi$	-	0,77	0,34	3,01		14
- $= 3,65 - 0,29\ \Delta G^{\neq}37 - 0,25\ \Pi$	-	0,99	0,01	F 2,1 511,72	99<-<99,5 %	15

T A B L E A U 34 - Relations structure-activité de découplage obtenues en introduisant les valeurs d'enthalpie libre d'activation du processus dynamique (voir texte), mesurées :

I - dans le chlorobenzène

II - dans le deutériochloroforme

Pour les définitions de Π, r, s, F, I.C., (intervalle de confiance) voir texte ou tableau 30.

Les corrélations II ont été basées sur les valeurs correspondant aux composés 2, 7, 9, 15 et les corrélations I sur celles correspondant aux composés 2, 3, 4, 5, 7 et 8.

Remarque :

La méthode de HANSCH permet donc dans certains cas de préciser la nature du substituant permettant d'obtenir la meilleure réponse biologique.

Toutefois, on doit immédiatement avoir à l'esprit que la méthode de HANSCH ne rend pas compte de manière satisfaisante des paramètres stériques et qu'elle n'englobe pas la notion de conformation privilégiée ni à fortiori la notion de chiralité dont nous avons précisé dans la première partie toute l'importance pour cette série de molécules.

Le modèle proposé par HANSCH est plus un modèle explicatif incomplet qu'un modèle prévisionnel.

Ainsi, il apparait indispensable dans une étude de relation structure-activité d'adjoindre à la méthode de HANSCH une étude conformationnelle et de n'utiliser cette méthode qu'en second lieu pour optimiser le choix d'un substituant n'induisant pas une modification conformationnelle.

Ce que nous proposons est donc un schéma prévisionnel.

Une question fondamentale se pose :

- existe-t-il une relation entre la DI 50 mesurée et le pouvoir anticoagulant des mêmes molécules ?

L'on est en droit de penser qu'il en est ainsi. En effet, C. HANSCH et Coll. (195) ont montré que l'intensité des liaisons des phénols à l'albumine sérique bovine peut être corrélée avec l'intensité des liaisons avec les protéines mitochondriales hépatiques, ces liaisons induisant le processus de découplage de la phosphorylation oxydative.

Or l'on sait que l'intensité des liaisons à l'albumine est également en relation directe avec le pouvoir anticoagulant, d'après les travaux de O. REILLY (171).

4.4 Conclusion

La validité du modèle explicatif et prévisionnel proposé tient au fait qu'il correspond à des mesures effectuées en solution dans un solvant simulant au mieux le milieu biologique, avec cette réserve toutefois que nous n'avons pas tenu compte de la force ionique du milieu et que la conformation de la molécule étudiée était face à elle-même et non face au récepteur biologique.

Dans de nombreux exemples connus d'essais de corrélation, les auteurs utilisaient les résultats fournis soit par une étude cristallographique aux Rayons X soit par un calcul de mécanique quantique. Dans le premier cas, il s'agit de la molécule à l'état solide et dans le second cas, de la molécule à l'état de gaz parfait. Nous sommes loin de la réalité du milieu biologique. Et si dans certains cas, une extrapolation à la conformation moléculaire en solution a été possible, rien ne permettait de la prévoir.

Il ne s'agit donc pas de techniques d'approches pouvant être utilisées de manière systématique avec succès. Dans l'état actuel de nos connaissances,l'utilisation de méthodes semi-empiriques ou empiriques est préférable à l'utilisation de méthodes ab initio.

La plupart des substances actives sont susceptibles d'assumer un grand nombre de conformations ; or il est impossible dans la plupart des cas de préciser qu'elle est la conformation la plus importante. Il se peut d'ailleurs que la conformation la plus probable ne coïncide pas avec la conformation la plus active. Nous pensons qu'il en est ainsi pour les Dicoumarols.

L'activité d'une substance peut prendre la forme

$$A = \Sigma_i \; x_i \; a_i$$

x_i : fraction de substance dans une conformation donnée

a_i : activité biologique dans cette conformation

Ainsi, WOHL a établi une correspondance entre la réponse biologique et l'isomérie rotationnelle (exprimée en terme d'angle) dans une même série de molécules (194).

C'est également la conclusion qui ressort de l'équation 15 puisque nous avons établi dans la 1ère partie la correspondance entre l'enthalpie libre d'activation et l'isomérie rotationnelle des Dicoumarols.

ANNEXE I

METHODE de DETERMINATION de l'ACTIVITE DECOUPLANTE

I - Préparation des mitochondries

Les mitochondries sont préparées par centrifugation (20 minutes à 8000 rpm) à partir d'un homogénat de coeur de porc.

II - Mesure de l'activité découplante

La vitesse de consommation d'oxygène est mesurée par oxypolarographie avec une électrode CLARK (OXYGRAPHE-GILSON). Pendant l'expérience, on enregistre simultanément le pH du milieu avec une électrode combinée INGOLD (type LOT 402 - SO - NS) couplée à un pHmètre TACUSSEL (type ISIS 4000).

. La cellule de l'oxygraphe (dans laquelle plongent les 2 électrodes) contient 4,5 ml de solution tampon (25°C) : saccharose 0,225 M, phosphate de potassium 5 mM, KCl 10 mM et $MgCl_2$ 1 mM à pH 7,4.

. On ajoute les mitochondries de manière à obtenir une concentration finale en protéine de 0,7 à 1 mg par millilitre. L'addition du substrat, glutamate et malate (concentration finale 1 mM) provoque une faible consommation d'oxygène (respiration contrôlée) qui augmente fortement avec l'addition d'A.D.P. (respiration active) et qui dure jusqu'à ce que tout l'A.D.P. ajouté ait été phosphorylé en A.T.P. (Fig. 26).

Durant la phosphorylation, il y a également alcalinisation du milieu. Si l'on ajoute un découplant, il y a aussi accélération de la respiration et l'addition ultérieure d'A.D.P. ne renforce cette augmentation pour obtenir la respiration active, que dans la mesure où le découplage n'est pas total. De même l'alcalinisation observée pendant la phosphorylation est plus ou moins empêchée s'il y a préalablement addition d'une plus ou moins grande quantité de découplant (Fig. 26).

On a donc pu mesurer expérimentalement de deux façons le pouvoir découplant du composé étudié, d'après le rapport des pentes des vitesses de consommation d'oxygène et des pentes de variation de pH pendant la phosphorylation en présence de découplants. Pratiquement, les expériences sont répétées en ajoutant des quantités croissantes de découplant, les Dicoumarols et analogues étant introduits dans l'essai sous forme de très faibles volumes (0,002 à 0,010 ml) de solution chloroformique concentrée.

Le pouvoir découplant de chaque molécule (DI 50) est exprimé en concentration de produit par mg de protéine nécessaire pour provoquer un découplage de 50 %. Cette concentration est déduite de la courbe reliant le pour cent de découplage à la concentration de produit.

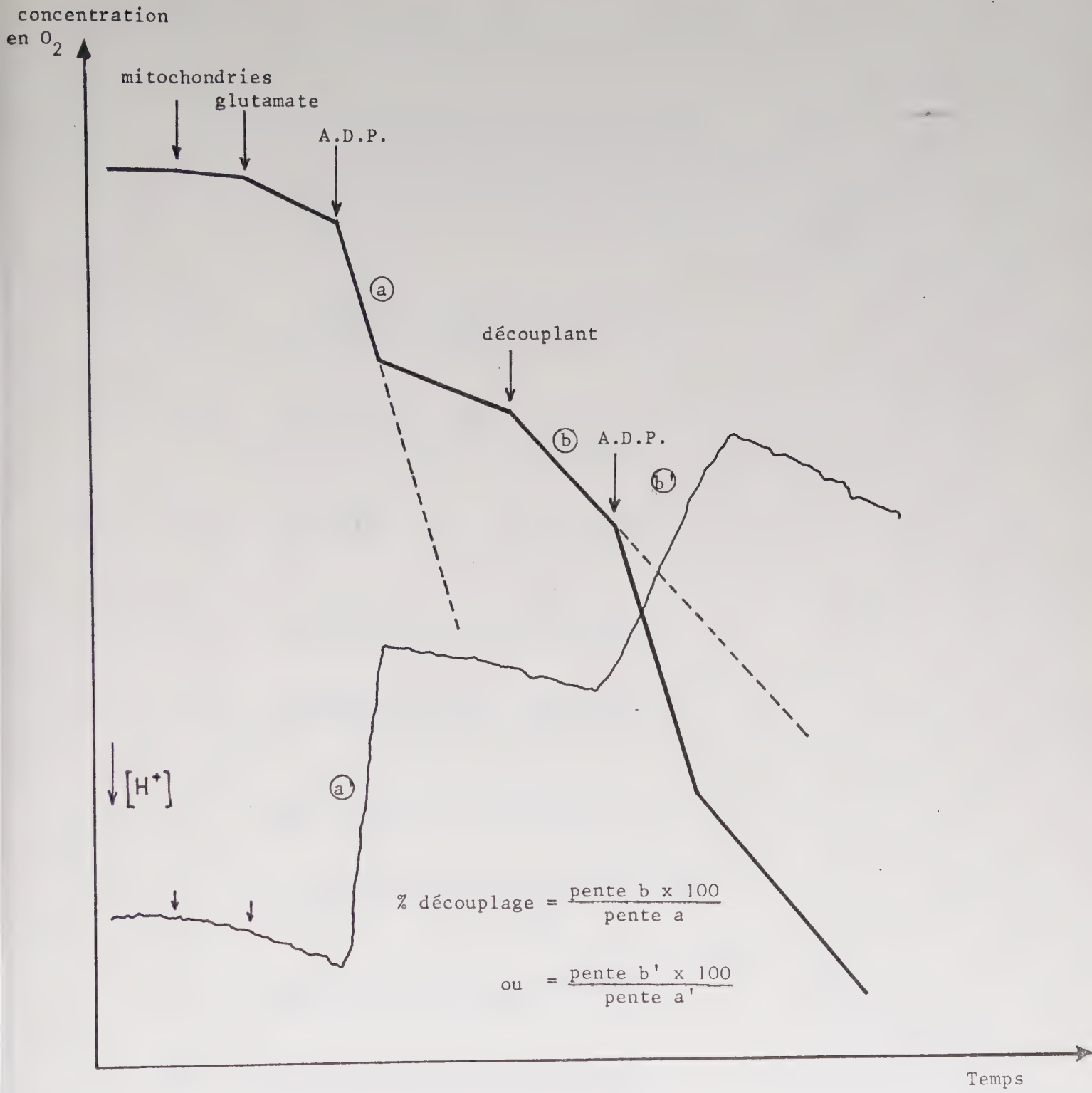


FIGURE 26

MESURE du POUVOIR DECOUPLANT

(Influence du découplant sur la vitesse de consommation d'oxygène de mitochondries)

BIBLIOGRAPHIE GENERALE

(1) F. ARNDT, L. LOEWE, R. UN et E. AYCA
Ber., 84, 319,(1951)

(2) K.P. LINK et M. IKAWA
J. Am. Chem. Soc., 72, 4373,(1950)

(3) V.C. FARMER
Spectrochimica Acta, 10, 870,(1959)

(4) W.R. SULLIVAN, C.F. HUEBNER, M.A. STAHMAN et K.P. LINK
J. Am. Chem. Soc., 65, 2288,(1943)

(5) E. KNOBLOCK, B. KAKAC et F. MACHA
Chem. Listy, 46, 416,(1952)

(6) E. KNOBLOCK et Z. PROCHAZKA
Chem. Listy, 47, 1285, (1953)

(7) I. CHMIELEWSKA et J. CIESLAK
Tetrahedron, 4, 135, (1958)

(8) D.W. HUTCHINSON et J.A. TOMLINSON
Ibid.,25, 2531, (1969)

(9) G. BRAVIC, J. GAULTIER, C. HAUW
Compt. Rend., 267, 1790, (1968)

(10) T.H. SIDDAL et W.E. STEWART
dans "Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy" 5
J.W. EMSLEY, J. FEENEY et L.H. SUTCLIFFE
ed. PERGAMON PRESS (1969)

(11 a) B.D. WEST, S. PREISS, C.H. SCHROEDER et K.P. LINK
J. Am. Chem. Soc., 83, 2676, (1961)

(b) B.D. WEST et K.P. LINK
J. Het. Chem., 2, 93, (1965)

(c) B.D. WEST et K.P. LINK
Biochem. Pharmacol., 15, 1003, (1966)

(12) G. BINSCH
"Topics in Stereochemistry"
Interscience, New-York, 3, 97, (1968)

(13) H. KESSLER
Angew. Chem. int.ed., 3, 219, (1970)

(14) S. MIZUSHIMA
Structure of molecule and internal rotation
Acad. Press., New-York (1954)

(15) H. KESSLER, A. MOOSMAYER et A. RIEKER
Tetrahedron, 25, 287, (1969)

(16) W. THEILACKER et H. BÖHM
Angew. Chem., 79, 232, (1967)

(17) G. FRAENKEL et C. FRANCONI
J. Am. Chem. Soc., 82, 4478, (1960)

(18) H. KESSLER, A. RIEKER et W. RUNDEL
Chem. Commun., 475, (1968)

(19) S. FORSEN, W.E. FRANKLE, P. LASZLO et J. LUBOCHINSKY
J. of Magn. Res., 1, 327, (1969)

(20) M. TABEI, T. TEZUKA et M. HIROTA
Tetrahedron, 27, 301, (1971)

(21 a) J.I. KAPLAN
J. Chem. Phys., 28, 278, (1958)

(b) J.I. KAPLAN
Ibid., 29, 462, (1958)

(22) C.S. JOHNSON
Ibid., 41, 3277, (1964)

(23) R.A. NEWMARK et C.H. SEDERHOLM
Ibid., 43, 602, (1965)

(24 a) S. ALEXANDER
Ibid., 37, 967, (1962)

(b) S. ALEXANDER
Ibid., 37, 974, (1962)

(25 a) C.P. SLICHTER
"Principles of magnetic resonance"
Harper and Row ed., New-York, 310, (1963)

(b) R.M. LYNDEN-BELL
"Progress in N.M.R. Spectroscopy" Vol. 2,
J.M. EMSLEY, J. FEENEY, L.H. SUTCLIFFE
Ed. PERGAMON PRESS
Chap. 4, 163, (1967)

(26) G. GOVIL et H. BERNSTEIN
J. Chem. Phys., 48, 1285, (1968)

(27 a) H.S. GUTOWSKY, D.W. MAC CALL et C.P. SLICHTER
Ibid., 21, 279, (1953)

(b) H.M. MAC CONNELL
Ibid., 28, 430, (1958)

(28) J.A. POPLE, W.G. SCHNEIDER et H.J. BERNSTEIN
"HIgh Resolution N.M.R."
Mac Graw Hill, ed., (1959)

(29) H.S. GUTOWSKY et C.H. HOLM
J. Chem. Phys., 25, 1228, (1956)

(30) M. TAKEDA et E.O. STEJSKAL
J. Am. Chem. Soc., 82, 25, (1960)

(31) M.T. ROGERS et J.C. WOODBREY
J. Chem. Phys., 66, 540, (1962)

(32) S. GLASSTONE, K.J. LAIDLER et H. EYRING
"The Theory of Rate Processes"
Mac Graw-Hill ed., New-York, N.Y., (1941)

(33 a) H.S. GUTOWSKY, D.W. MAC CALL et C.P. SLICHTER
J. Chem. Phys., 21, 279,(1953)

(b) H.S. GUTOWSKY et A. SAIKA
Ibid., 21, 1688,(1953)

(c) H.S. GUTOWSKY et C.H. HOLM
Ibid., 25, 1228, (1956)

(34) T. DRAKENBERG, K.I. DAHLQUIST et S. FORSEN
Acta Chem. Scand., 24, 1964, (1970)

(35) A. ALLERHAND, H.S. GUTOWSKY, J. JONAS et R.A. MEINZER
J. Am. Chem. Soc., 88, 3185 (1966)

(36) A. LOEWENSTEIN, J.F. NEUMER et J.D. ROBERTS
J. Am. Chem. Soc., 82, 3599 (1960)

(37) J.M. LEHN
"Forschritte Der Chemischen Forschung", 15, 311, (1970)

(38) R. DAUDEL, R. LEFEVRE et C. MOSER
"Quantum Chemistry"
Interscience Publishers Inc., New-York, N.Y., (1959)

(39) S. FORSEN
J. Phys. Chem., 67, 1740, (1963)

(40) S. FORSEN, B. AKERMARK et T. ALM
Acta Chem. Scand., 18, 2313, (1964)

(41) R.E. ROSENKRANZ, K. ALLNER, R. GODD, W. Von PHILLIPSBORN et C.H. EUGSTER
Helv. Chim. Acta, 46, 1259, (1963)

(42) H.S. GUTOWSKY et C.H. HOLM
J. Chem. Phys., 25, 1228, (1956)

(43) D.C. NONHEBEL
Tetrahedron, 24, 1869, (1968)

(44) G.C. PIMENTEL et A.L. MAC LELLAN
"The Hydrogen Bond"
ed. W.H. Freeman (1960)

(45) D. HADZI
"Hydrogen Bonding"
Pergamon Press, OXFORD (1957)

(46) N. MÜLLER et R.C. REITER
J. Chem. Phys., 42, 3265, (1965)

(47) N. MÜLLER et O.R. HUGHES
J. Phys. Chem., 70, 3975, (1966)

(48) D.M. PORTER et W.S. BREY Jr.
Ibid., 71, 3779, (1967)

(49) J.R. MERIL
Ibid., 65, 2023 (1961)

(50) A.W. BAKER et A.T. SHULGIN
Spectrochim Acta., 19, 164 (1963)

(51) A.L. PORTE, H.S. GUTOWSKY et I.M. HUNSBERGER
J. Am. Chem. Soc., 82, 5057, (1960)

(52) N. CYR et L.W. REEVES
Canad. J. Chem., 43, 3057, (1965)

(53) A. YOGEV et Y. MAZUR
J. Org. Chem., 32, 2162, (1967)

(54) J.D. WATSON
"The Double Helix"

(55) M.S. NEWMAN
"Steric effects in organic chemistry"
John Wiley and Sons ed. New-York, N.Y., (1956)

(56) G. SELLIER et B. WOJTKOWIAK
J. Chim. Phys., 65, 936, (1968)

(57) T.D. EPLEY et R.S. DRAGO
J. Am. Chem. Soc., 89, 5770, (1967)

(58) D.P. EYMAN et R.S. DRAGO
Ibid., 88, 1617, (1966)

(59) F. MADAULE-AUBRY
Bull. Soc. Chim. Fr., 1456, (1956)

(60) J.J. DELPUECH
Tetrahedron Letters, 2111, (1965)

(61) F.H. MARQUARDT
J. Chem. Soc., (B), 336, (1971)

(62) P. LINSCHEID et J.M. LEHN
Bull. Soc. Chim. Fr., 992, (1967)

(63) K. MISLOW et M. RABAN
dans "Topics in Stereochemistry"
N. ALLINGER et E.L. ELIEL ed., Vol. 1, Chap. I
WILEY INTERSCIENCE, N.Y., (1967)

(64) K. MISLOW, M.A.W. GLASS, H.B. HOPPS, E. SIMON et G.W. WAHL Jr.
J. Am. Chem. Soc., 86, 1710, (1964)

(65) K. MISLOW
"Introduction to stereochemistry"
Benjamin ed. N.Y., p. 51 (1965)

(66 a) M.L. MARTIN et G.J. MARTIN
Bull. Soc. Chim. de France, 2117, (1960)

(b) M.L. MARTIN, F. LEFEVRE, D. LAPEYRE et G.J. MARTIN
Org. Magn. Resonance, Vol. 1, 19, (1969)

(67) K.R. HANSON
J. Am. Chem. Soc., 88, 2731, (1966)

(68) H.S. FINEGOLD
Proc. Chem. Soc., 283, (1960)

(69 a) J.J. WAUGH, F.A. COTTON
J. Phys. Chem., 65, 562, (1961)

(b) T.H. SIDDAL
Ibid., 70, 2249, (1966)

(70) W.L. MEYER et R.B. MEYER
J. Am. Chem. Soc., 83, 2170, (1963)

(71) R.J. KURLAND, M.B. RUBIN et W.B. WISE
J. Chem. Phys., 426, (1964)

(72) K. MISLOW et M. A.W. GLASS
J. Am. Chem. Soc., 83, 2780, (1961)

(73) K. MISLOW, M.A.W. GLASS, H.B. HOPPS, E. SIMON et G.W. WAHL
J. Am. Chem. Soc., 86, 1710 (1964)

(74) W.H. PIRKLE
Ibid., 88, 1837, (1966)

(75) T.G. BURLINGAME et W.H. PIRKLE
Ibid., 88, 4294, (1966)

(76) W.R. SULLIVAN, C.F. HUEBNER, M.A. STAHMAN et K.P. LINK
J. Am. Chem. Soc., 65, 2288, (1943)

(77) I. CHMIELEWSKA et J. CIESLAK
Tetrahedron, 4, 135, (1958)

(78) R.B. ARORA, N.R. KRISHNASWAMY, T.R. SESHADRI S.D.S. SETH et B.R. SHARMA
J. Med. Chem., 10, 121, (1967)

(79) BULLETIN d'INFORMATION de la SOCIETE CHIMIQUE de FRANCE
35, 36, (1969)

(80) H.S. FINEGOLD
Proc. Chem. Soc., 283, (1960)

(81) J.G. PRITCHARD et P.C. LAUTERBUR
J. Am. Chem. Soc., 83, 2105 (1961)

(82) F. KAPLAN et J.D. ROBERTS
Ibid., 83, 4666, (1961)

(83) R. ADAMS et H.C. YUANG
Chem. Rev., 12, 261, (1933)

(84) CHUA, CHEUNG, KINGLING et M.M. HARRIS
J. Chem. Soc., 1825, (1964)

(85) R. ADAMS et M.W. MILLER
J. Am. Chem. Soc., 62, 53, (1940)

(86) R. ADAMS et J.W. Mc CORNEY
Ibid., 67, 798, (1945)

(87) R. ADAMS et C.J. DANHERST
Ibid., 62, 2191, (1940)

(88) R. ADAMS et J.E. DUNBAR
Ibid., 80, 3649, (1958)

(89) M.E. Mac LEAN et R. ADAMS
Chem. Rev., 12, 326, (1933)

(90) H. GALLENKAMP
Thesis, Universiteit - Amsterdam (1968)

(91) O.S. AKKERMAN et J. COOPS
Rec. Trav. Chim. P.B., 86, (8), 755,(1967)

(92) O.S. AKKERMAN
Ibid 86, (10), 1018, (1967)

(93) O.S. AKKERMAN
Ibid 89, (7), 673, (1970)

(94) R.E. CARTER et P. BERNTSSON
Acta. Chem. Scand., 22, (3), 1047, (1968)

(95) J.C. JOCHIMS et F.A.L. ANET
J. Am. Chem. Soc., 92, 5525, (1970)

(96) A. PACAULT
"Eléments de thermodynamique statistique"
Masson ed. Paris, (1963)

(97) F.G. RIDDELL
J. Chem. Soc. (B), 1028, (1971)

(98) B.D. WEST, S. PREISS, C.H. SCRUEDER et K.P. LINK
J. Am. Chem. Soc., 83, 2676, (1961)

(99) B.D. WEST et K.P. LINK
J. Med. Chem., 2, 93, (1965)

(100) B.D. WEST et K. PLINK
Biochem. Pharmacol., 15, 1103, (1966)

(101) Laboratoires DELALANDE (France)
et Laboratoires GEIGY (France)

(102) Laboratoires BIOSEDRA (France)

(103) D.W. HUTCHINSON et J.A. TOMLINSON
Tetrahedron Letters, 5027, (1968)

(104) J. NOGGLE et R.E. SHIRMER
"The Nuclear Overhauser Effect, Chemical Applications"
Acad. Press, (1971)

(105) G. MOREAU
Bull. Soc. Chim. de France, 1770, (1969)

(106) G.E. BACHERS et T. SCHAEFER
Chem. Rev., 6, 617, (1971)

(107) P.D. KENNEWELL
Chem. Educ., 278, (1970)

(108) R.A. BELL et J.K. SAUNDERS
Canad. J. of Chem., 48, 114, (1970)

(109) J.M. EMSLEY, J. FEENEY et L.H. SUTCLIFFE
"High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy"
Pergamon Press, Oxford, 1, 33, (1965)

(110) J.K. SAUNDERS et R.A. BELL
Canad. J. of Chem., 48, 512, (1970)

(111) S. COMBRISSON, B. ROQUES, P. RIGNY et J.J. BASSELIER
Ibid., 49, 904, (1971)

(112) J.W. APSIMON, W.G. CRAIG, P.V. DEMERCO, D.W. MATHIESON
L. SAUNDERS et W.B. WHALLEY
Tetrahedron, 23, 2357, (1967)

(113) S. MIZUSHIMA
"Structure of Molecules and Internal Rotation"
Acad. Press., New-York, (1954)

(114) J. DANIELSEN
Acta Chem., Scand., 23, 2301, (1969)

(115) S. FORSEN et R.A. HOFFMAN
Acta Chem. Scand., 17, 1787, (1963)

(116) S. FORSEN et R.A. HOFFMAN
J. Chem. Phys., 39, 2892, (1963)

(117) S. FORSEN et R.A. HOFFMAN
Ibid., 45, 2059, (1968)

(118) B.M. FUNG et R.D. STOLOW
Chem. Comm., 257, (1967)

(119) B.M. FUNG
J. Chem. Phys., 47, 1409, (1967)

(120) G.C. BROPHY et S. STERNHELL
Chem. Industry, 1109, (1970)

(121) G.C. BROPHY, O.N. LAING et S. STERNHELL
Ibid., 22, (1968)

(122) J.G. COLSON, P.T. LANSBURY et F.D. SAEVA
J. Am. Chem. Soc., 89, 4987, (1967)

(123) M. OHTSURU, M. TERAOKA, K. TORI et KEN'ICHI TAKEDA
J. Chem. Soc., (B), 1033, (1967)

(124) O. JARDETZKY
Adv. Chem. Phys., 7, 499, (1964)

(125) D. VORLANDER et J. ERIG
Liebigs Ann. Chem., 294, 314, (1897)

(126) E. KNOEVENAGEL
Ber., 36, 2118, (1903)

(127) DEAN F. MARTIN, M. SHAMMA et W.C. FERNELIUS
J. Am. Chem. Soc., 5851, (1958)

(128) W.J. SMITH et J.T. SELLAS
Chim. Ther., 2, 148, (1967)

(129) D. MOLHO
Thèse Sciences Naturelles (Lyon, 1953)

(130) K.F. JANSEN et K.A. JENSEN
Z. Physiol. Chem., 277, 66, (1942)

(131) L. OPITZ et R. HANSEL
Tet. Letters, 38, 3369, (1970)

(132) T. KAPPE et H. HEINRICH
Tet. Letters, 58, 5105, (1970)

(133) G. VANAGS
"Tsiklischeskie β-diketony",
Akad. Nauk. Latv. SSR
G. VANAGS ed., RIGA, IZDATEL, (1961)

(134) D.N. ROBERSON et K.P. LINK
J. Am. Chem. Soc., 75, 1883, (1953)

(135) ABRAMOVITCH et GEAR
Canad. J. Chem., 36, 1501, (1958)

(136) J.B. LAMBERT et W.L. OLIVER Jr.
Tetr. Letters, 59, 6187, (1968)

(137) J. AKNIN
Thèse Docteur-Ingénieur, Paris (1962)

(138) D. MOIHO
Bull. Soc. Chim. de France, 1421 (1961)

(139) D.N. ROBERTSON et K.P. LINK
J. Am. Chem. Soc., 75, 1883, (1953)

(140) F.E. KING et D.G.E. FELTON
J. Chem. Soc., 1371, (1948)

(141) G. VANAGS et L. GEITA
Doklady Akad. Nauk. SSSR, 139, 597, (1961)

(142) G. VANAGS et L. GEITA
Zhur. Obshchei. Khim., 27, 3109, (1957)

(143) G. VANAGS, L. GEITA et I. D'ALBERGA
Latvijas PSR Zinatum , 1, 70, (1966)

(144) W. RIED et R. CONTI
Chem. Ber., 104, 1573, (1971)

(145) B. ALEKSIEV et M. MILOŠEV
Ibid., 100, 701, (1967)

(146) A. KLOSA
German Patent 952.813

(147) H. WITTMANN
Monatsh., 100, 2, 498, (1969)

(148) H. WITTMAN, 99, 4, 1544, (1968)
Ibid., 99, 4, 1544, (1968)

(149) Laboratoire LAROCHE NAVARRON
Patent. Brit., 1122.135 (1968)

(150) C. COURTEIX
D.E.A. Chimie Organique Structurale - PARIS (1970)

(151) E. KNOBLOCH
Coll. Czechoslov. Chem. Commun, 24, 1682, (1959)

(152) I. AGRANAT, R.M.J. LOEWENSTEIN et E.D. BERGMANN
Israel J. of. Chem., 7, 109, (1969)

(153) M.A. STAHMAN, I. WOLFF et K.P. LINK
J. Am. Chem. Soc., 65, 2285, (1943)

(154) R. ANSCHÜTZ, Ber. 36, 465, (1903)

(155) H.A. CAMPBELL et K.P. LINK
J. Biol. Chem., 138, 21 (1941)

(156) M.A. STAHMAN, C.F. HUEBNER et K.P. LINK
Ibid., 138, 513 (1941)

(157) K.F. JANSEN et K.A. JENSEN
Z. Physiol. Chem., 277, 660 (1942)

(158) N.VON KAULLA
Klin. Wschr., 22, 205, (1943)

(159) J. LEHMAN
Laucet, 1, 458, (1943)

(160) C. MENTZER, P. MEUNIER, J. LECOQ, D. BILLET et DAT XUONG
Bull. Soc. Chim. de France, 12,(5), 430 (1945)

(161) D. MOLHO - Thèse d'état - Sciences Naturelles, LYON 1953

(162) I. CHMIELEWSKA et J. CIESLAK
Tetrahedron, 4, 135, (1958)

(163) J. GAULTIER - Thèse d'Etat - Sciences Physiques, BORDEAUX 1965

(164) C. HAUW - Thèse d'Etat - Sciences Physiques, BORDEAUX 1965

(165) B. Van ZANTEN et W.T. NAUTA
Arzneimittel Forsch., 14, 29, (1964)

(166) H. VELDSTRA, P.W. WIARDI et G. ALBERDA
Rec. Trav. Chim., 72, 358, (1953)

(167) E. RENK et W.G. STOLL
dans Progress in drug Research, 11, 226-335, (1968)

(168) MEDICAMENTS ORGANIQUES de SYNTHESE
Masson éditeur PARIS (1971), 4, 229

(169) DRUG DESIGN - Vol. 3, p. 189
E.J. Ariens éd. (sous presse)
Acad. Press (1972)

(170) CONFERENCES INTERNATIONALES sur les THROMBOSES et EMBOLIES
(BALE 1954)

(171) R.A. O'REILLY
J. Clin. Invest., 46, 829, (1967)

(172) L.P. ZALUKAEV, V.V. MOISEEV et V.B. FUKI
Tr. Mosk. Obshchest Ispyt. Prir. Otd. Biol., 16, 28, (1966)

(173) C. MARTIUS et D. NITZ-LITZOW
Biochim. Biophys. Acta, 12, 134, (1953)

(174) C. MARTIUS et D. NITZ-LITZOW
Biochem. Z., 327, 1, (1955)

(175) G.D. GREVILLE
dans "CURRENT TOPICS IN BIOENERGETICS", 3, 1-72, (1969)

(176) F.M. HAROLD
Bacteriol. Rev., 36, 172, (1972)

(177) D.F. WILSON, H.P. TING et M.S. KOPPELMAN
Biochem, 10, 2897, (1970)

(178) H.P. TING, D.F. WILSON et B. CHANCE
Arch. Biochem. Biophys., 141, 141, (1970)

(179) P. MITCHELL
"Chemiosmotic coupling and energy transduction"
Glynn. Research. LTD, BALDWINN, 1968

(180) A. BOUCHERLE
Préface à "DRUG DESIGN"
C. Euvrard - Université de GRENOBLE

(181) C. HANSCH
"Accounts in Chem. Res., 2, 232, (1969)

(182) C. HANSCH
dans "DRUG-DESIGN", 1, 271, (1971)
Ariens ed. Acad. Press

(183) C. EUVRARD
"DRUG DESIGN" - Méthodes quantitatives d'optimisation
Université de GRENOBLE

(184) B. DUPERRAY
Chimie Ther., 4, 305, (1971)

(185) J.P. GARNIER
Actualités de Chimie Ther., 1ère série, p. 9 (1971)

(186) S. EHRENPREISS, J.H. FLEISH et T.W. MITTAG
Pharmacol. Rev., 21, 131, (1969)

(187) J. ISAWA, T. FUJITA et C. HANSCH
J. Am. Chem. Soc., 87, 150, (1965)

(188) P.N. CRAIG
J. Med. Chem., 14, (8), 680, (1971)

(189) LEFFER et GRÜNWALD
"Rates and equilibria of organic reactions"
J. Wiley, p. 222 (1963)

(190) R.W. TAFT
dans "steric effects in organic chemistry"
M.S. Newmann, Ed.
John Wiley, N.Y., p. 556, (1956)

(191) C.K. HANDCOCK et C.P. FALLS
J. Am. Chem. Soc., 83, 4214, (1961)

(192) E. KUTTER et C. HANSCH
J. Med. Chem., 12, 647, (1969)

(193) G.W. SNEDECOR
"Statistical methods" Iowa State Univers. Press, 1966

(194) A.J.WOHL dans "Molecular orbital studies in chemical pharmacology", p. 262 (1970)
Springer Verlag ed.

(195) C. HANSCH, K. KIEHS et G.L. LAWRENCE
J. Am. Chem. Soc., 87, 5770, (1965)

(196) C. LARUELLE
Tetrahedron Letters, 26, 2235, (1970)

CONCLUSION GENERALE

Nous avons mis en évidence par R.M.N. à température variable l'existence d'une double rotation restreinte dans la série des DICOUMAROLS et déterminé la hauteur de la barrière de rotation selon la nature du substituant R au niveau du pont pour plusieurs composés appartenant à cette série.

L'influence des facteurs stériques, électroniques et d'environnement sur la hauteur de cette barrière a été précisée.

L'existence de 2 liaisons hydrogène intramoléculaires a été confirmée, leurs propriétés ont été différenciées et leur intensité a été comparée selon la nature de R.

Les propriétés d'échange des deux protons hydroxyliques ont été distinguées et mises en relation avec les déformations moléculaires dues à l'introduction de R. L'attribution des signaux OH a été précisée par EFFET OVERHAUSER NUCLEAIRE ; certaines distances interatomiques ont pu être déduites.

La configuration des DICOUMAROLS a été analysée en termes de symétrie moléculaire et des propriétés chirales non apparentes ont été révélées, ainsi nous avons montré que la barrière de potentiel était une barrière de racémisation.

Enfin notre étude a été généralisée aux isostères du DICOUMAROL d'intérêt pharmacologique et plus largement encore aux bis β-dicétones cycliques énolisées.

Puisque ces nouvelles données physico-chimiques se rapportaient à des molécules ayant des propriétés d'antivitamine K, il nous était possible de préciser les caractéristiques du pharmacophore antivitamine K et du récepteur pharmacologique correspondant.

Nous avons conscience d'avoir entrepris une tâche ambitieuse et difficile, sinon démesurée puisque, pour mener à bien ce travail, il nous a fallu être à la fois :

. chimiste
. physico-chimiste
. pharmacologue
. biochimiste
. statisticien
. informaticien

Nous ne prétendons pas être devenu tout à la fois, ni avoir traité avec une égale maîtrise les multiples aspects de ce travail. Bien sûr, nous avons dû rechercher des collaborations et convaincre nos collaborateurs de l'intérêt de cette étude (et ce ne fut pas la tâche la moins difficile !).

Que le spécialiste en l'une des disciplines dont nous n'étions pas le disciple nous pardonne nos imperfections !

Des résultats positifs et originaux ont donc été obtenus, mais surtout, nous avons réussi à corréler l'activité biologique des DICOUMAROLS aux paramètres d'activation de la rotation restreinte de ces molécules ainsi que nous l'avions laissé prévoir dans notre publication préliminaire (196), selon l'équation :

$$\log \frac{1}{DI\ 50} = 3,65 - 0,29\ \Delta G^{*}_{37} - 0,25\ \Pi \quad (r = 0,999)$$

Nous pensons que le lecteur averti peut à partir des différents schémas proposés déduire la structure de molécules d'intérêt thérapeutique à activité anticoagulante potentielle.

Bien sûr, nous lui en laissons l'opportunité.